

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Upadacitinib (RINVOQ®)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **Modul 4 B**

*Zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis (AS) bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	21
4.2.1 Fragestellung.....	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	23
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	64
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	77
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	78
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	78
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	81
4.3.1.3.1.2 Krankheitsaktivität – RCT.....	82

4.3.1.3.1.2.1	ASAS – RCT .....	82
4.3.1.3.1.2.2	ASDAS – RCT .....	87
4.3.1.3.1.2.3	BASDAI – RCT.....	91
4.3.1.3.1.3	Schmerz .....	94
4.3.1.3.1.3.1	Patientenberichteter Rückenschmerz – RCT.....	94
4.3.1.3.1.4	Funktion.....	97
4.3.1.3.1.4.1	BASFI – RCT .....	97
4.3.1.3.1.4.2	BASMI – RCT.....	100
4.3.1.3.1.5	Entzündung.....	102
4.3.1.3.1.5.1	SPARCC MRI Spine – RCT .....	102
4.3.1.3.1.5.2	MASES – RCT .....	105
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	107
4.3.1.3.1.6.1	ASQoL – RCT .....	107
4.3.1.3.1.7	Verträglichkeit – RCT .....	110
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	114
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	116
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	117
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	117
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	117
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	117
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	118
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	118
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	121
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	121
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	121
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	121
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	122
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	123
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	123
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	124
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	125
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	125
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	125
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	126
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	126
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	126
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	127
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	127
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	128
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	128
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	129
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	134

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	135
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	135
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	135
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	135
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	135
4.6	Referenzliste.....	137
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>145</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>148</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>150</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>151</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>176</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>187</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen .....	14
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	16
Tabelle 4-3: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen .....	22
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	24
Tabelle 4-5: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Upadacitinib .....	36
Tabelle 4-6: Möglichkeiten der systematischen Erfassung von Therapiezielen gemäß S3-Leitlinie .....	38
Tabelle 4-7: Bewertung der einzelnen Komponenten des BASMI.....	45
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Medizinische Vorgeschichte und Begleitbehandlung nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-18: Patientenstatus in der RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Mortalität.....	81
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-23: Operationalisierung von ASAS .....	82
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ASAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-25: Rücklaufquoten für ASAS40 aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-26: Rücklaufquoten für ASAS-PR aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-27: Ergebnisse für ASAS aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-28: Operationalisierung von ASDAS.....	87
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ASDAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für ASDAS aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des ASDAS aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-32: Weitere Ergebnisse für ASDAS aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-33: Operationalisierung von BASDAI.....	91
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BASDAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für BASDAI aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-36: Ergebnisse für BASDAI aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-37: Operationalisierung von patientenberichtetem Rückenschmerz.....	94
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichteten Rückenschmerz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für patientenberichteten Rückenschmerz aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des patientenberichteten Rückenschmerzes aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-41: Operationalisierung von BASFI .....	97
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BASFI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für BASFI aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des BASFI aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-45: Operationalisierung von BASMI .....	100
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BASMI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des BASMI aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-48: Operationalisierung von SPARCC MRI Spine.....	102
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SPARCC MRI Spine in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des SPARCC MRI Spine aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-51: Operationalisierung von MASES .....	105
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MASES in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des MASES aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-54: Operationalisierung von ASQoL .....	107
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ASQoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für ASQoL aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des ASQoL aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-58: Operationalisierung von UE .....	110
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-61: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	115
Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	115
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	118
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	118

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	119
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	119
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	120
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	122
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	123
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	124
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	126
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	126
Tabelle 4-75: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen .....	131
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	134
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SELECT-AXIS 1 (M16-098).....	177
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SELECT-AXIS 1 .....	188

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Abbildung 3: Anteil der Patienten mit einem ASAS40-Ansprechen von Baseline bis Woche 14 (Studie SELECT-AXIS 1, FAS) .....	86

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanintransaminase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANC	absolute neutrophil count
AS	ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of Spondylo Arthritis international Society
ASDAS	ankylosing spondylitis disease activity score
ASQoL	Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis (ankylosing spondylitis quality of life questionnaire)
AST	Aspartattransaminase
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath ankylosing spondylitis disease activity index
BASFI	Bath ankylosing spondylitis functional index
BASMI	Bath ankylosing spondylitis metrology index
bDMARD	biologisches DMARD (biological DMARD)
BMI	body mass index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CMQ	company MedDRA query
Cochrane	Cochrane central register of controlled trials
CONSORT	consolidated standards of reporting trials
CPK	Kreatinphosphokinase (creatinine phosphokinase)
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisches DMARD (conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug)
CSR	klinischer Studienreport (clinical study report)
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)
DVU	discovertebrale Einheit (discovertebral unit)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Registry
EULAR	European League Against Rheumatism
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	good clinical practice
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HI	health index
HLA	humanes Leukozytenantigen
hsCRP	hoch sensitives C-reaktives Protein (high sensitivity C-reactive protein)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	interaktives Response Technologie System (Interactive Response Technology)
ITT	Intention-to-Treat
JAK	Januskinase
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LS MW	Least-Squares-Mittelwert
MACE	major adverse cardiovascular events
MASES	Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score
MDRD	modification of diet in renal disease
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities
MMRM	mixed model for repeated measures

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MRI	magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NMSC	nicht melanomer Hautkrebs (non-melanoma skin cancer)
nr-axSpA	nicht röntgenologische radiografische axiale Spondyloarthritis
NRI	Non-Responder-Imputation
NRS	numerical rating scale
NSAID	nicht steroidales Antirheumatikum (non-steroidal anti-inflammatory drug)
OR	Odds-Ratio
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
p.o.	peroral
PR	partielle Remission
PsA	Psoriasis-Arthritis
PT	preferred term
PtGADA	patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (patient's global assessment of disease activity)
QD	einmal täglich (quaque die)
RA	rheumatoide Arthritis
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
s.c.	Subkutan (subcutaneous)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SF-36	short form – 36

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardized MedDRA query
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
SpA	Spondyloarthritis
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
SSZ	Sulfasalazin
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	obere Normgrenze (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
VTE	venöse thromboembolische Ereignisse
WBC	white blood cell
WHO	World Health Organization
WPAI	work productivity and activity impairment
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

##### Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis (AS) bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Für die frühe Nutzenbewertung von Upadacitinib wurde die Gesamtpopulation, welche sich aus dem Anwendungsgebiet in der Fachinformation ergibt, in folgende Populationen aufgeteilt (Tabelle 4-1 sowie Modul 3B, Abschnitt 3.1.1):

Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
<b>Gesamtpopulation</b>			
erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben			
<b>Population A</b>			
1	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naive Patienten)	Upadacitinib	TNF-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)
<b>Population B</b>			
2	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	Upadacitinib	der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)
AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Upadacitinib wurde in einem Beratungsgespräch am 15. November 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-186) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt. Am 28. Juli 2020 kam es aufgrund einer Neubewertung zu einer Änderung der ZVT durch den G-BA:

**Population A:**

Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben:

- Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder Interleukin (IL)-17-Inhibitor (Secukinumab)

**Population B:**

Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARDs) unzureichend angesprochen haben:

- Der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab).

**Datenquellen**

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane central register of controlled trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/>) und im European Union Clinical Trials Registry (EU-CTR) ([www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search](http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search)) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>), im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, [www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html](http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html)) sowie auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen und Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, werden anhand von prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
<b>Patientenpopulation</b>	<p><u>Population A:</u> erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben</p> <p><u>Population B:</u> erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben</p>	E1	andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes; Aufteilung der Patientenpopulation gemäß G-BA-Beratung
<b>Intervention</b>	Behandlung mit Upadacitinib (15 mg) gemäß Fachinformation	E2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung mit Upadacitinib abweichend von der Fachinformation</li> <li>andere Interventionen</li> </ul>	A2	zu bewertendes Arzneimittel
<b>Vergleichstherapie</b>	<p><u>Population A:</u> Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab</p> <p><u>Population B:</u> Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab</p>	E3	andere Therapien oder fehlende Übereinstimmung der Vergleichstherapie mit dem deutschen Label	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung
<b>Endpunkte</b>	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Endpunktkategorien nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
<b>Studientyp</b>	RCT	E5	nicht RCT	A5	RCTs bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnis-sicherheit
<b>Studiendauer</b>	≥ 24 Wochen	E6	< 24 Wochen	A6	Minstdauer gemäß G-BA-Beratung
<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt. Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.	E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen)</li> <li>Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen<sup>a</sup></li> </ul>	A7	ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich
<p>a: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; CONSORT: consolidated standards of reporting trials; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

### Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Upadacitinib wurden zwei Fragestellungen formuliert. Für Fragestellung 1 (bDMARD-naive Patienten) und Fragestellung 2 (bDMARD-erfahrene Patienten) liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien, die einen direkten Vergleich und somit eine Aussage zu einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, vor. Dementsprechend wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Zur Beschreibung der Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib in der Indikation AS liegt für die Fragestellung 1 eine placebokontrollierte Studie vor, die hier ergänzend dargestellt wird. Bei der Studie SELECT-AXIS 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-II/III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA).

Das Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT-AXIS 1 wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig bewertet. Dargestellt wurden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

### **Medizinischer Nutzen von Upadacitinib – Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit**

Die vorliegende Studie SELECT-AXIS 1 (M16-098), ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie. Die EMA hat bereits im Zulassungsprozess ein positives Nutzen-Risikoverhältnis für eine Upadacitinib-Behandlung in der Indikation AS festgestellt. Die Studienpopulation entspricht der Fragestellung 1 (bDMARD-naive Patienten). Da keine Daten im Vergleich zur ZVT vorliegen, werden die Ergebnisse der Studie SELECT-AXIS 1 ergänzend dargestellt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib zu beschreiben.

In der Studie SELECT-AXIS 1 wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität (Krankheitsaktivität, Schmerz, Funktion und Entzündung), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben.

Die AS manifestiert sich in Knochen und Gelenken der unteren Wirbelsäule wie auch der Verbindung zum Becken (Iliosakralgelenk) sowie benachbarten Weichteilen, wie z. B. Sehnen und Bänder. Patienten mit AS leiden unter chronischen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen des Achsenskeletts, was zu Einschränkungen der Lebensqualität und des sozialen Lebens führt.

Das primäre Ziel sowohl der Assessment of Spondylo Arthritis international Society (ASAS)/ European League Against Rheumatism (EULAR) als auch der deutschen S3-Leitlinie bei der Behandlung von Patienten mit AS ist die langfristige Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Therapie sollte darauf ausgerichtet sein, eine größtmögliche Schmerzreduktion zu erreichen und gleichzeitig den Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit, die Reduktion der Steifigkeit, die Verhinderung struktureller Läsionen und den Erhalt der Erwerbsfähigkeit zu gewährleisten. Dabei nimmt die Reduktion der Krankheitsaktivität, gemessen anhand stringenter Endpunkte wie z. B. ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) niedrige Krankheitsaktivität, eine zentrale Rolle in der Behandlung von Patienten mit AS ein. Die deutsche S3-Leitlinie definiert die Remission als das Erreichen einer partiellen Remission (PR) gemäß ASAS-Kriterien oder als das Erreichen eines ASDAS inaktive Erkrankung.

### ***Krankheitsaktivität***

Wie oben beschrieben ist das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität bzw. Remission ein zentrales Therapieziel. Das ASAS-Ansprechen, der ASDAS und der Bath ankylosing spondylitis disease activity index BASDAI bilden in der Studie SELECT-AXIS 1 die Krankheitsaktivität ab. Hier konnte durchweg eine stringente Kontrolle der Krankheitssymptomatik durch Upadacitinib im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. Eine statistisch signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität konnte auch schon nach zwei Wochen anhand des ASAS40-Ansprechens gezeigt werden. Besonders deutlich zeigten sich die positiven Effekte zur Krankheitsaktivität auch durch den signifikant höheren Anteil der Patienten, die eine Remission (ASAS-PR; ASDAS inaktive Erkrankung (ASDAS < 1,3)) oder niedrige Krankheitsaktivität (ASDAS  $\geq 1,3$  und < 2,1) unter Upadacitinib erreichen.

### ***Schmerzen***

Bei Patienten mit AS stehen neben Bewegungseinschränkungen des Achsenskeletts insbesondere Schmerzen im Vordergrund, weshalb die Schmerzreduktion eines der wichtigsten Therapieziele ist. Unter einer Upadacitinib-Behandlung konnte eine deutliche Verbesserung der patientenberichteten Rückenschmerzen (gemäß BASDAI-Item 2) erreicht werden. Diese Schmerzreduktion kann bereits nach zwei Wochen beobachtet werden. Neben den hier dargestellten Daten zum patientenberichteten Rückenschmerz gemäß BASDAI-Item 2, wurde gezeigt, dass die Einnahme von Upadacitinib über alle Schmerzdomänen (axialer, peripherer und nächtlicher Schmerz; erhoben mit dem BASDAI-Item 3 bzw. einer patientenberichteten numerical rating scale (NRS) zum nächtlichen Rückenschmerz) hinweg zu einer signifikanten und sehr schnellen Verbesserung führt.

### ***Funktion***

Neben den Rückenschmerzen ist die zunehmende Steifheit der Wirbelsäule, die zu einer mitunter dramatischen und bewegungseinschränkenden Veränderung der Körperhaltung führen kann, für Patienten mit AS von zentraler Bedeutung. In der Studie SELECT-AXIS 1 wurde die Funktion anhand des Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI) und des Bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI) beurteilt. Es konnten signifikante Verbesserungen der Funktionseinschränkungen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden.

### ***Entzündung***

Entzündungen im Bereich der Wirbelsäule oder auch Enthesen können Schmerzen und/oder Schwellungen der peripheren und axialen Gelenke sowie der gelenknahen Strukturen verursachen und erheblich zur Krankheitslast beitragen. Die Ausprägung der Entzündung der Wirbelsäule wurde in der Studie SELECT-AXIS 1 über den Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging (SPARCC MRI) Spine erhoben, das Ausmaß der Enthesitis wurde durch den Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score (MASES) bestimmt. Auch in diesen bedeutenden Krankheitsmanifestationen zeigte eine Upadacitinib-Therapie eine signifikante Verbesserung der akuten Entzündung gegenüber Placebo.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Als Behandlungsziel wird von AS-Patienten neben der Eliminierung oder Reduktion der Schmerzen die Verbesserung der Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität genannt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Zulassungsstudie mittels des Fragebogens zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis (ankylosing spondylitis quality of life questionnaire, ASQoL) erhoben, es konnte auch hier eine signifikante Verbesserung durch die Upadacitinib-Behandlung gezeigt werden.

### ***Verträglichkeit***

Das Auftreten jeglicher unerwünschter Ereignisse in der Studie SELECT-AXIS 1 war vergleichbar unter Upadacitinib und Placebo. In der Studie SELECT-AXIS 1 wurden zudem keine schwerwiegenden Infektionen, Infektionen mit dem Herpes Zoster Virus, Malignitäten, major adverse cardiovascular events (MACE), venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) und Todesfälle berichtet. Soweit entsprechen die Daten zur Verträglichkeit von Upadacitinib dem gut charakterisierten und konsistenten Sicherheitsprofil in der rheumatoiden Arthritis (RA), es wurden keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse detektiert.

### **Schlussfolgerung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Upadacitinib**

Für viele Patienten mit AS sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von nicht steroidal Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) und bDMARDs (TNF- und IL-17-Inhibitoren) die Therapieziele einer niedrigen Krankheitsaktivität und besonders einer anhaltenden Remission nach wie vor nicht zu erreichen. Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen. Upadacitinib ist neben dem guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil auch aufgrund des neuen Wirkmechanismus und der oralen Gabe eine Bereicherung für die Therapielandschaft.

In der Gesamtschau konnten in der pivotalen Zulassungsstudie SELECT-AXIS 1 in den Wirksamkeitsendpunkten zur Krankheitsaktivität, zu Schmerzen/Rückenschmerzen, zur körperlichen Funktionsfähigkeit und zur Entzündung deutliche Vorteile einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Placebo bei bDMARD-naiven AS-Patienten gezeigt werden. Dies lässt auf eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität sowie eine schnelle Schmerzreduktion bei vielen Patienten schließen und trägt zum Erreichen des primären Therapieziels der deutschen S3-Leitlinie, der langfristigen Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse war bei Upadacitinib und Placebo ähnlich. Im Vergleich zur bereits zugelassenen Indikation der RA wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen detektiert und das Gesamtsicherheitsprofil von Upadacitinib ist über die drei zugelassenen Indikationen RA, Psoriasis-Arthritis (PsA) und AS konsistent und gut charakterisiert.

Da keine relevanten direkt vergleichenden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert wurden, wird weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 ein Zusatznutzen beansprucht.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung der aktiven AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (1).

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).

Tabelle 4-3: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
<b>Gesamtpopulation</b>			
erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben			
<b>Population A</b>			
1	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naive Patienten)	Upadacitinib	TNF-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)
<b>Population B</b>			
2	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	Upadacitinib	der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)
AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

### Patientenpopulation

Der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen von Upadacitinib wird anhand der in Tabelle 4-3 definierten Patientenpopulationen untersucht.

Ziel des vorliegenden Modul 4 ist die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Behandlung mit Upadacitinib. Upadacitinib (RINVOQ) wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

### Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Upadacitinib. Bei Upadacitinib handelt es sich um einen selektiven und reversiblen Januskinase (JAK)-Inhibitor. Die empfohlene Dosis beträgt eine 15 mg Retardtablette einmal täglich gemäß RINVOQ-Fachinformation (1).

### Vergleichstherapie

Die ZVT für Upadacitinib wurde in einem Beratungsgespräch am 15. November 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-186) durch den G-BA festgelegt (2). Am 28. Juli 2020 kam es aufgrund einer Neubewertung des allgemeinen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu einer Änderung der ZVT durch den G-BA.

- **„Population A:** ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
- **Population B:** der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab).“

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

### Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Upadacitinib erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-5 in Abschnitt 4.2.5.2.

### Studientypen

Um die höchste Ergebnissicherheit zu bieten, wird der medizinische Nutzen in diesem Dossier auf Basis von RCTs mit einer Mindestdauer von  $\geq 24$  Wochen bewertet.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wird eine Suche nach RCTs durchgeführt, in welchen das zu bewertende Arzneimittel direkt mit der ZVT verglichen wird. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, werden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
<b>Patientenpopulation</b>	<p><u>Population A:</u> erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben</p> <p><u>Population B:</u> erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben</p>	E1	andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes; Aufteilung der Patientenpopulation gemäß G-BA-Beratung (2)
<b>Intervention</b>	Behandlung mit Upadacitinib (15 mg) gemäß Fachinformation	E2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung mit Upadacitinib abweichend von der Fachinformation</li> <li>andere Interventionen</li> </ul>	A2	zu bewertendes Arzneimittel
<b>Vergleichstherapie</b>	<p><u>Population A:</u> Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab</p> <p><u>Population B:</u> Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab</p>	E3	andere Therapien oder fehlende Übereinstimmung der Vergleichstherapie mit dem deutschen Label	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung (2)
<b>Endpunkte</b>	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Endpunktkategorien nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
<b>Studientyp</b>	RCT	E5	nicht RCT	A5	RCTs bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnis-sicherheit
<b>Studiendauer</b>	≥ 24 Wochen	E6	< 24 Wochen	A6	Minstdauer gemäß G-BA-Beratung (2)
<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt. Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.	E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen)</li> <li>• Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen<sup>a</sup></li> </ul>	A7	ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich
<p>a: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; CONSORT: consolidated standards of reporting trials; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wird in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/>) und im EU-CTR ([www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search](http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search)) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wird im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und im AMIS ([www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html](http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html)) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind im Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Internetseite des G-BA wird eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken und der Suche auf der Internetseite des G-BA wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien werden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung werden durch Diskussion gelöst.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen (falls vorhanden) oder aus Registereinträgen bzw. Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung.

Gemäß Dossievorlage werden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte untersucht:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wird für alle RCTs das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCT auf Endpunktebene werden – im Einklang mit der Dossievorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wird zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Liegt ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor, so muss für alle Endpunkte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene der betreffenden Studie vor diesem Hintergrund geprüft werden und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene gegebenenfalls auf „hoch“ gesetzt werden.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials jedes einzelnen Aspekts auf Endpunkt- und Studienebene richtet sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien und dient nicht als Ausschlussgrund für Studien.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Generell erfolgt die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des consolidated standards of reporting trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14).

Entsprechend werden gemäß Dossievorlage für RCTs die Items 2b bis 14 (CONSORT) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

#### **Patientencharakteristika**

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen werden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Alter (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Body mass index (BMI) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch)
- Geografische Region (Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Australien und Neuseeland)

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden folgende Charakteristika dargestellt:

- Dauer der AS-Diagnose (Jahre) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Dauer der AS-Symptome (Jahre) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Humanes Leukozytenantigen B27 (HLA-B27) (positiv, negativ)
- ASDAS (Mittelwert mit Standardabweichung)

- BASDAI (Mittelwert mit Standardabweichung)
- ASAS health index (HI) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Rückenschmerz (patient's global assessment of total back pain) (NRS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Patientenberichteter Rückenschmerz (BASDAI-Item 2) (NRS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Entzündung (Mittelwert aus BASDAI-Items 5 und 6) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- BASFI (Mittelwert mit Standardabweichung)
- BASMI (Mittelwert mit Standardabweichung)
- SPARCC MRI Spine (Mittelwert mit Standardabweichung)
- SPARCC MRI (sakroiliakale Gelenke) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- MASES (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Hoch sensitives C-reaktives Protein (hsCRP) (Mittelwert mit Standardabweichung;  $\leq$  obere Normgrenze (upper limit of normal, ULN (2,87 mg/l)),  $>$  ULN)
- ASQoL (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (patient's global assessment of disease activity, PtGADA) (NRS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der Aktivität nach Work productivity and activity impairment (WPAI) Fragebogen S3 Gesamtscore (Mittelwert mit Standardabweichung)

Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:

- Frühere Behandlung mit NSAIDs (Behandlung vor Baseline abgebrochen) (ja, nein)
- Aktuelle Behandlung mit NSAIDs (vor Baseline begonnene und andauernde Behandlung) (ja, nein)
- Begleitende Behandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD (conventional synthetic DMARD, csDMARD) zu Baseline (ja, nein) (Sulfasalazin, Mesalazin, Methotrexat (MTX), Hydroxychloroquin)
- Aktuelle Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja, nein)

## Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens werden Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Upadacitinib

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
<b>Mortalität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der Todesfälle (Betrachtung im Rahmen der UE)</li> </ul>
<b>Morbidität</b>	
Krankheitsaktivität	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil an Patienten mit einem ASAS40-Ansprechen und einer ASAS-PR</li> <li>Mittlere Veränderung des ASDAS sowie Anteil an Patienten mit einer ASDAS inaktiven Erkrankung und ASDAS niedrigen Krankheitsaktivität</li> <li>Anteil an Patienten mit einem BASDAI50-Ansprechen</li> </ul>
Schmerz	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mittlere Veränderung des patientenberichteten Rückenschmerzes</li> </ul>
Funktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mittlere Veränderung des BASFI</li> <li>Mittlere Veränderung des BASMI</li> </ul>
Entzündung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mittlere Veränderung des SPARCC MRI Spine</li> <li>Mittlere Veränderung des MASES</li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mittlere Veränderung des ASQoL</li> </ul>
<b>Verträglichkeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschte Ereignisse (UE) <ul style="list-style-type: none"> <li>Alle UE</li> <li>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>UE, die zum Tod führten</li> <li>UE von speziellem Interesse (UESI)</li> <li>UE mit <math>\geq 5\%</math> in einem Behandlungsarm</li> </ul> </li> </ul>
<p>ASAS: Assessment of Spondylo Arthritis international Society; ASAS-PR: ASAS-partielle Remission; ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; ASQoL: Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; BASMI: Bath ankylosing spondylitis metrology index; MASES: Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score; MRI: magnetic resonance imaging; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

## Mortalität

### Anzahl der Todesfälle

Bei der AS handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die in der Regel nicht akut lebensbedrohlich ist (3). Daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefiniertes

Studienendpunkt in dieser Indikation nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden somit im Rahmen der Darstellung der unerwünschten Ereignisse (UE) berichtet.

### Operationalisierung

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf der Anzahl aller Todesfälle, die während der Beobachtungsdauer aufgetreten sind. Es erfolgt zusätzlich eine narrative Beschreibung der Todesfälle.

### **Morbidität**

Das Krankheitsbild der AS ist sehr heterogen. Besonders betroffen sind die Knochen und Gelenke der unteren Wirbelsäule wie auch die Verbindung zum Becken (Iliosakralgelenk) sowie benachbarte Weichteile, wie z. B. Sehnen und Bänder (3, 4). Patienten mit AS leiden unter chronischen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen des Achsenskeletts (3). In den ersten Jahren kommt es vorwiegend zu Schmerzen an der Wirbelsäule und einer variablen extraskelettalen Beteiligung. Das Leitsymptom der AS ist ein tiefsitzender entzündlicher, teils chronifizierter Rückenschmerz (3, 5). Mit zunehmender Krankheitsdauer kann es zu Verknöcherungen, insbesondere im Bereich des Achsenskeletts, kommen, was zu weiteren Einschränkungen der Funktionsfähigkeit, der Lebensqualität und des sozialen Lebens führt (3). Das primäre Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit AS ist gemäß der ASAS/EULAR sowie der deutschen S3-Leitlinie die langfristige Verbesserung der Erkrankung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Ziele sollen sowohl durch die Kontrolle der Entzündung und deren Symptome als auch durch die Unterbindung der fortschreitenden strukturellen Veränderungen und den Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie des sozialen Lebens und der Arbeitsfähigkeit erreicht werden (3, 5).

Den Therapieempfehlungen der Leitlinien liegt der sogenannte Treat-to-target-Ansatz zugrunde (6). Ein wichtiger Aspekt dieses Konzepts ist, dass die Behandlung gemäß einem vordefinierten Behandlungsziel erfolgt, welches gemeinsam von Patienten und Rheumatologen bestimmt wird (5). Das Konzept wurde 2012 von einem internationalen Team aus Rheumatologen, Dermatologen, Patienten und Gesundheitsexperten für die axiale und periphere Spondyloarthritis (SpA) entwickelt und 2017 aktualisiert. Es sieht vor, dass das Behandlungsziel, anhand dessen die Therapie überprüft wird, die Remission oder niedrige Krankheitsaktivität sein sollte (6, 7). Auch die aktuelle deutsche S3-Leitlinie sieht bei der Behandlung von Patienten mit AS die Reduktion der Krankheitsaktivität und das Erreichen einer klinischen Remission an zentraler Stelle (3). Neben der Remission sind wichtige Ziele die Schmerzreduktion, der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit, die Reduktion der Steifigkeit sowie die Verhinderung struktureller Läsionen und der Erhalt der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit. In der S3-Leitlinie werden, wie in Tabelle 4-6 berichtet, allgemeine Empfehlungen zu den möglichen Instrumenten für die systematische Erfassung von Therapiezielen gemacht (3).

Tabelle 4-6: Möglichkeiten der systematischen Erfassung von Therapiezielen gemäß S3-Leitlinie

Domäne	Instrument
allgemeines Patientenurteil	Skala <sup>a</sup> für allgemeine Krankheitsaktivität in der vorhergehenden Woche
Entzündungsparameter	CRP, BSG
Ermüdbarkeit (Fatigue)	BASDAI-Item 1 (Müdigkeit und Erschöpfung)
körperliche Funktionsfähigkeit	BASFI
periphere Gelenke und Sehnen	Anzahl geschwollener Gelenke (44 Gelenke), validierter Enthesitis-Score (z. B. MASES, San Francisco und Berlin)
Schmerz	Skala <sup>a</sup> für: nächtliche Schmerzen der Wirbelsäule in der vorhergehenden Woche wegen AS und Schmerzen der Wirbelsäule in der vorhergehenden Woche (s. oben) wegen AS
Steifigkeit	Skala <sup>a</sup> für Dauer Morgensteifigkeit der Wirbelsäule in der vorhergehenden Woche
Wirbelsäulenbeweglichkeit	<u>Thoraxexkursion:</u> und modifizierter Schober und Okziput-Wand-Abstand und zervikale Rotation und laterale lumbale Flexion oder BASMI
Arbeits- und Erwerbsfähigkeit	Arbeitsunfähigkeitsdauer subjektive Arbeitsfähigkeit (Work-Ability-Index)
<p>a: Skala ist entweder eine NRS oder VAS</p> <p>AS: ankylosierende Spondylitis; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; BASMI: Bath ankylosing spondylitis metrology index; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; MASES: Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score; NRS: numerical rating scale; VAS: visuelle Analogskala</p> <p>Quelle: (3)</p>	

Zur Bewertung der Morbidität werden im vorliegenden Dossier Messinstrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität (ASAS-Ansprechkriterien, ASDAS, BASDAI), des Schmerzes (patientenberichteter Rückenschmerz), der Funktion bzw. körperlichen Funktionsfähigkeit (BASFI, BASMI) und der Entzündung bzw. Entzündungsparameter (SPARCC MRI Spine, MASES) betrachtet. Diese werden im Folgenden detailliert erläutert.

### ***Krankheitsaktivität***

Unbehandelt oder unzureichend behandelt kann die AS zu einer erheblichen gesundheitlichen Belastung der Patienten führen. Mit zunehmender Krankheitsdauer kann es zu Verknöcherungen, insbesondere im Bereich des Achsenskeletts, kommen, die zu weiteren Einschränkungen der Funktionsfähigkeit, der Lebensqualität und des sozialen Lebens führen (3). Dabei spielt die Krankheitsaktivität eine zentrale Rolle, so konnte in einer

Kohortenstudie gezeigt werden, dass mit höherer Krankheitsaktivität die strukturellen Schädigungen der Wirbelsäule zunehmen (8). Um solche Schädigungen möglichst aufzuhalten, ist die Reduktion und Kontrolle der Krankheitsaktivität ein wichtiges Therapieziel für AS-Patienten. Neben dem Erreichen einer klinischen Remission steht die Reduktion der Krankheitsaktivität an zentraler Stelle (3). Dementsprechend empfiehlt das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), dass in klinischen Studien zur AS die Reduktion der Krankheitsaktivität erhoben wird (9). Die Patientenrelevanz der Krankheitsaktivität wurde auch durch den G-BA im Beratungsgespräch bestätigt (2).

Zu den gängigen Messinstrumenten für die Erhebung der Krankheitsaktivität gehören die ASAS-Ansprechkriterien, der ASDAS sowie der BASDAI (3, 9).

#### *ASAS-Ansprechkriterien*

Die ASAS-Ansprechkriterien können als Maß für die symptomatische Verbesserung der Erkrankung über die verschiedenen Krankheitsdomänen der AS hinweg herangezogen werden. Die 2001 definierten vier ASAS-Domänen umfassen das Patientenurteil, Schmerz, Funktion und Entzündung und basieren auf Patientenberichten (10, 11). Sie werden häufig in klinischen Studien verwendet, um die Wirksamkeit einer Behandlung der AS zu beurteilen (9).

#### Operationalisierung

Die ASAS-Ansprechkriterien setzen sich aus den Domänen PtGADA, patientenberichteter Rückenschmerz, Funktion (BASFI) und der Entzündung (abgeleitet aus den BASDAI-Items 5 und 6 zur Morgensteifigkeit) zusammen. Im vorliegenden Dossier werden die Anteile der Patienten mit einem ASAS40-Ansprechen bzw. einer ASAS-PR dargestellt. Ein ASAS40-Ansprechen steht für eine Verbesserung um  $\geq 40\%$  und eine absolute Verbesserung um  $\geq 2$  Einheiten vs. Baseline in mindestens 3 der 4 Domänen auf einer Skala von 0 bis 10, wobei es in keiner Domäne zu einer Verschlechterung kommen darf. Eine partielle Remission gemessen anhand der ASAS-Ansprechkriterien entspricht einem Wert von maximal 2 in allen Einzeldomänen auf einer Skala von 0 bis 10 (11-13).

#### Patientenrelevanz

Die ASAS-Kriterien umfassen die vom Patienten wahrgenommene globale Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit sowie die Symptome Rückenschmerzen und Morgensteifigkeit. Damit decken sie mehrere verschiedene Kerndomänen ab, die in der AS eine wichtige Rolle spielen. Es wurde zudem gezeigt, dass ein ASAS40-Ansprechen mit signifikanten Verbesserungen der patientenberichteten Einschätzung ihrer körperlichen Funktion, ihrer Lebensqualität und ihrer Arbeitsproduktivität verbunden ist (14, 15). Dementsprechend wird vom CHMP in seiner Leitlinie die Verwendung des ASAS40-Ansprechens als primärer Endpunkt in klinischen Studien empfohlen (9). Auch in den Empfehlungen von ASAS und EULAR werden das ASAS40-Ansprechen und der ASAS-PR als Zielkriterien für die Erfassung der Wirksamkeit von AS-Medikamenten genannt (5). Der ASAS-PR wird zudem von der S3-Leitlinie als Endpunkt zur Erfassung der Remission empfohlen (3). Die ASAS-PR wurde in zahlreichen Studien in der Indikation AS als Prädiktor für ein klinisches Ansprechen definiert und als primärer oder sekundärer Endpunkt verwendet (16-21). Alle vier Domänen der ASAS-Kriterien

werden mittels patientenberichteter Fragebögen beurteilt und bilden somit die subjektive Einschätzung der Patienten selbst ab. Dies spricht für eine hohe Patientenrelevanz des ASAS40-Ansprechens sowie der ASAS-PR.

### Validität

Die ASAS-Kriterien wurden speziell für die Erfassung einer symptomatischen Verbesserung bei AS-Patienten entwickelt und sind validiert. Zunächst wurde ihre Eignung für die Unterscheidung zwischen einer NSAID-Behandlung und Placebo gezeigt. Später wurden die ASAS-Kriterien auch anhand von zwei klinischen Studien mit TNF-Inhibitoren validiert, wobei das ASAS40-Ansprechen erstmals definiert wurde (10, 22).

### *Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS)*

Der ASDAS wurde 2008 zur Messung der Krankheitsaktivität mittels eines zusammengesetzten Scores entwickelt, der sowohl vom Patienten berichtete Items als auch objektive Messungen umfasst. Ursprünglich wurden von der ASAS vier verschiedene Versionen des ASDAS entwickelt, unter denen später auf Basis der einfachsten Umsetzbarkeit eine bevorzugte Variante ausgewählt wurde. Der Score ist ein aus fünf Items zusammengesetzter Endpunkt, der einen gemeinsamen Messwert für die Krankheitsaktivität der AS ergibt (23). Der Endpunkt umfasst neben einem Laborparameter patientenberichtete Einschätzungen zur Krankheitsaktivität, zu Rückenschmerzen, Schwellungen/Schmerzen der peripheren Gelenke und Morgensteifigkeit (23-25).

### Operationalisierung

Der ASDAS setzt sich aus den BASDAI-Items 2 (Rückenschmerz), 3 (Schwellungen/Schmerzen in peripheren Gelenken) und 6 (Morgensteifigkeit), dem PtGADA und dem hsCRP zusammen und wird mit folgender Formel errechnet (13, 24, 25):

- $ASDAS = 0,121 \cdot \text{BASDAI-Item 2} + 0,110 \cdot \text{PtGADA} + 0,073 \cdot \text{BASDAI-Item 3} + 0,058 \cdot \text{BASDAI-Item 6} + 0,579 \cdot \ln(\text{hsCRP} + 1)$

Der ASDAS ist eine bei 0 beginnende und nach oben offene Skala. Dabei stehen höhere Werte für eine höhere Krankheitsaktivität (23). Er lässt sich wie folgt kategorisieren (12, 26, 27):

- $ASDAS < 1,3$ : Inaktive Erkrankung
- $1,3 \leq ASDAS < 2,1$ : Niedrige Krankheitsaktivität
- $2,1 \leq ASDAS \leq 3,5$ : Hohe Krankheitsaktivität
- $ASDAS > 3,5$ : Sehr hohe Krankheitsaktivität

Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung des ASDAS zu Baseline dargestellt sowie die Anteile der Patienten, die eine inaktive Erkrankung bzw. eine niedrige Krankheitsaktivität anhand des ASDAS von  $< 1,3$  bzw.  $< 2,1$  erreichen.

### Patientenrelevanz

Der ASDAS wurde zur Messung der Krankheitsaktivität bei AS-Patienten entwickelt (24) und stellt gemäß den Empfehlungen einer internationalen Task Force aus Ärzten und Patienten ein bevorzugtes Messinstrument in der axialen Spondyloarthritis (axSpA) dar (6). In der deutschen S3-Leitlinie für die axSpA wird der ASDAS zur Erfassung der Krankheitsaktivität empfohlen, speziell wird der ASDAS  $< 1,3$  und der ASDAS  $< 2,1$  zur Erfassung der Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität empfohlen (3). Auch in den Empfehlungen von ASAS und EULAR zur Behandlung der axSpA wird der ASDAS als relevantes Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität und des Ansprechens auf bDMARDs beschrieben (5). Ebenso empfiehlt das CHMP in seiner axSpA-Leitlinie die Verwendung des ASDAS als eine einfache zusammengesetzte Skala zur Erhebung der Krankheitsaktivität und zur Bewertung der Wirksamkeit von Therapien (9). Seine Patientenrelevanz wird dadurch unterstrichen, dass es sich bei 4 von 5 der Faktoren, die in den Gesamtscore eingehen, um patientenberichtete Parameter handelt (28). Es wurde zudem gezeigt, dass die mittels des ASDAS bestimmte Krankheitsaktivität mit einer Verbesserung in patientenberichteten Endpunkten zu Krankheitsaktivität, Funktion und Lebensqualität sowie mit der radiologischen Progression von Schäden an der Wirbelsäule korreliert (8, 14, 29, 30). Der ASDAS ist ein schnell und einfach anzuwendendes Messinstrument und wird häufig in klinischen Studien in der Indikation axSpA eingesetzt (23).

### Validität

Der ASDAS ist ein in der Indikation AS umfassend validiertes Messinstrument, welches sowohl dafür eingesetzt werden kann, zwischen Patienten mit niedriger und hoher Krankheitsaktivität zu unterscheiden als auch um in klinischen Studien Veränderungen gegenüber Baseline und zwischen verschiedenen Behandlungsarmen zu erfassen (23-25, 31-33).

Der ASDAS und die unter dem Abschnitt Operationalisierung beschriebenen Schwellenwerte sind von der ASAS und von der Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)-Initiative anerkannt (28).

### *Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI)*

Die Bath-Indizes wurden spezifisch für Patienten mit AS entwickelt, um die Krankheitsaktivität (BASDAI), die körperliche Funktionsfähigkeit (BASFI) und die Beweglichkeit des axialen Skeletts (BASMI) zu erfassen (23). Der 1994 entwickelte BASDAI besteht aus sechs Items zur qualitativen und quantitativen Messung der Fatigue, Schmerzen und Morgensteifigkeit anhand der Einschätzung der Patienten über die letzte Woche (34).

### Operationalisierung

Der BASDAI setzt sich aus sechs Items zusammen, die jeweils mit einer NRS von 0 bis 10 erfasst werden und folgende Bereiche beinhalten.

- Item 1: Ausprägung der Fatigue/Müdigkeit
- Item 2: Ausprägung der krankheitsbedingten Nacken-, Rücken- oder Hüftschmerzen
- Item 3: Ausprägung der Gelenkschmerzen/-schwellung in anderen Gelenken als den unter Item 2 (periphere Arthritis)
- Item 4: Ausprägung des Druckschmerzes in betroffenen Körperregionen (Enthesitis)
- Item 5: Intensität der Morgensteifigkeit
- Item 6: Dauer der Morgensteifigkeit

Der Gesamtscore für den BASDAI wird anhand der sechs Einzelitems mit folgender Formel berechnet:

- $BASDAI = 0,2 \cdot (\text{Item 1} + \text{Item 2} + \text{Item 3} + \text{Item 4} + 0,5 \cdot \text{Item 5} + 0,5 \cdot \text{Item 6})$

Der Gesamtscore hat eine Spannweite von 0 bis 10, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitsaktivität stehen (12, 13, 34). Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem BASDAI 50-Ansprechen dargestellt, was einer Verbesserung des BASDAI um  $\geq 50\%$  gegenüber dem Baselinewert entspricht.

#### Patientenrelevanz

Der BASDAI ist Teil des ASAS-Core Sets und wird in der deutschen S3-Leitlinie für die axSpA und den Empfehlungen von ASAS und EULAR zur Erfassung der Krankheitsaktivität empfohlen (3, 5, 35). Auch das CHMP empfiehlt in seiner axSpA-Leitlinie die Verwendung des BASDAI als eine einfache zusammengesetzte Skala zur Erhebung der Krankheitsaktivität und zur Bewertung der Wirksamkeit von Therapien (9). Der BASDAI ist ein patientenberichteter Fragebogen, alle sechs Items werden vom Patienten selbst bewertet. Es wurde gezeigt, dass die mittels des BASDAI ermittelte Krankheitsaktivität einerseits mit der Schmerzintensität, aber auch mit psychiatrischen Symptomen wie z. B. Depressionen und Angstzuständen korreliert (36-39). Weiterhin konnte eine Korrelation des BASDAI mit Messinstrumenten für die Funktionsfähigkeit (BASFI) und die Lebensqualität (short form – 36 (SF-36), ASQoL) gezeigt werden (40-44). In früheren Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation PsA wurde der BASDAI als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA anerkannt (45, 46). Daher ist davon auszugehen, dass der BASDAI auch in der AS für die Erfassung der Krankheitsaktivität als patientenrelevanter Endpunkt geeignet ist.

#### Validität

Der BASDAI wurde für den Einsatz in der AS entwickelt, umfassend validiert (34, 47-51) und ist in dieser Indikation ein häufig eingesetztes Instrument, das auch von der ASAS empfohlen wird (23, 52). Eine valide Bewertung der einzelnen Items kann sowohl anhand einer visuellen Analogskala (VAS) als auch mithilfe einer NRS erfolgen (53). Eine Verbesserung des BASDAI um mindestens 50 % im Vergleich zum Baselinewert stellt eine bedeutsame Verbesserung dar

und wird von der EMA als geeignet angesehen, um die klinische Wirksamkeit einer Therapie zu bewerten (9, 23, 54, 55).

### *Schmerz*

Das Leitsymptom der AS sind entzündliche, teilweise bereits chronifizierte Rückenschmerzen (3, 5). Diese entzündlichen Rückenschmerzen werden durch die Sakroiliitis sowie Entzündungen an anderen Positionen des Achsenskeletts verursacht (56). Circa 75 % der AS-Patienten leiden unter entzündlichen Rückenschmerzen, weshalb gerade dieser Form eine besondere Bedeutung zukommt (3, 56, 57).

### *Patientenberichteter Rückenschmerz*

Mittels des zweiten Items des BASDAI zu krankheitsbedingten Nacken-, Rücken- oder Hüftschmerzen kann das Ausmaß des patientenberichteten Rückenschmerzes von AS-Patienten erfasst werden. Dem Rückenschmerz als zentralem Symptom der AS kommt eine besondere Bedeutung zu, daher wird er neben der Erhebung innerhalb des BASDAI als separater Endpunkt erfasst.

### Operationalisierung

Der patientenberichtete Rückenschmerz wird im vorliegenden Dossier anhand des zweiten Items des BASDAI (Ausprägung der krankheitsbedingten Nacken-, Rücken- oder Hüftschmerzen) bewertet. Der Gesamtscore ergibt sich durch die Bewertung dieses Items von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schwerste vorstellbare Schmerzen) (12, 34). Es wird die mittlere Veränderung des Gesamtscores zu Baseline dargestellt.

### Patientenrelevanz

Das Leitsymptom der AS sind tiefsitzende entzündliche, teils chronifizierte Rückenschmerzen (3, 5). Viele Patienten leiden sehr unter den Schmerzen und erhoffen sich von einer Behandlung insbesondere deren Eliminierung oder Reduktion (58). Deshalb hat in der Indikation AS gerade diese entzündliche Form des Rückenschmerzes, unter der circa 75 % der Patienten leiden, eine besondere Relevanz für die Patienten (3, 56, 57).

Bei dem hier erhobenen Endpunkt handelt es sich um ein einzelnes Item des Fragebogens BASDAI, der als patientenrelevanter Endpunkt in der PsA bereits vom G-BA anerkannt wurde (45, 46). Daher ist davon auszugehen, dass auch das einzelne Item 2 des BASDAI für die Erfassung von patientenberichteten Rückenschmerzen in der Indikation AS als patientenrelevanter Endpunkt geeignet ist.

### Validität

Da es sich beim BASDAI um ein in der Indikation AS umfassend validiertes Messinstrument handelt (34, 47-51), ist auch das Item 2 zur Erfassung von patientenberichteten Rückenschmerzen als valides Erhebungsinstrument anzusehen.

### ***Funktion***

Die ankylosierende Spondylitis führt zu Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit und Mobilität des Achsenskeletts. Dementsprechend empfiehlt die Leitlinie die Messung dieser Parameter u. a. anhand des BASFI (Funktionsfähigkeit) und BASMI (Wirbelsäulenbeweglichkeit).

#### *Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI)*

Der BASFI wurde 1994 entwickelt, um für die Überwachung der körperlichen Funktionsfähigkeit ein validiertes Messinstrument spezifisch für AS-Patienten zur Verfügung zu haben. Der patientenberichtete Fragebogen erfasst die Funktionsfähigkeit und die Fähigkeit zur Bewältigung von Alltagstätigkeiten (59).

#### Operationalisierung

Mit dem BASFI wird mittels zehn Fragen die körperliche Funktionsfähigkeit gemessen. Dabei beziehen sich acht Fragen auf die Domänen Bücken, Strecken, Stehen, Drehen, Positionswechsel und Treppensteigen. Die restlichen zwei Fragen beziehen sich auf eine aktive Tagesgestaltung und die Fähigkeit zur körperlichen Anstrengung z. B. beim Sport oder der Gartenarbeit (13, 23). Die Fragen werden jeweils auf einer Skala von 0 (einfach) bis 10 (unmöglich) bewertet und ergeben als Mittelwert der zehn Items den Gesamtscore. Für die Berechnung des BASFI müssen mindestens acht der zehn Fragen beantwortet werden. Bei maximal zwei fehlenden Angaben können diese über den Mittelwert der restlichen Fragen imputiert werden (12). Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung des BASFI zu Baseline dargestellt.

#### Patientenrelevanz

Neben Schmerzen und Steifheit gehören auch körperliche Funktionsbeeinträchtigungen zu den Hauptbeschwerden von AS-Patienten. Der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit ist eines der wichtigsten Ziele der Therapie der AS und somit ist der BASFI als Maß hierfür patientenrelevant (3). In der deutschen S3-Leitlinie wird zur Messung der körperlichen Funktionsfähigkeit der BASFI empfohlen, welcher daher als Instrument der Wahl zur Erhebung dieses patientenrelevanten Endpunktes angesehen werden kann (3). Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt, womit der Grad der körperlichen Einschränkung der AS-Patienten aus ihrer persönlichen Sicht gemessen werden kann. Es wurde gezeigt, dass die mittels des BASFI ermittelte Funktionsfähigkeit sowohl mit der Krankheitsaktivität gemäß BASDAI und der Beweglichkeit des axialen Skeletts gemäß BASMI, als auch mit weiteren Parametern und Messinstrumenten für Steifigkeit und Schmerzen korreliert (42, 43, 60, 61). Weiterhin konnte eine Korrelation des BASFI mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) gezeigt werden (40, 41, 62). Auch der G-BA hat im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-186) die Patientenrelevanz von Morbiditätsendpunkten, die Bewegungs- und Funktionseinschränkungen erfassen, bestätigt (2).

#### Validität

Der BASFI ist ein international anerkanntes, valides Erhebungsinstrument der körperlichen Funktionsfähigkeit bei AS-Patienten, dessen Verwendung auch von der deutschen S3-Leitlinie

empfohlen wird (3). Das Instrument wird seit vielen Jahren in der Routineversorgung und in klinischen Studien der AS eingesetzt und wurde mehrfach validiert (3, 23, 59-61, 63, 64).

### *Bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI)*

Der BASMI ist ein Maß für die Beweglichkeit des axialen Skeletts und wurde 1994 spezifisch für die Anwendung bei Patienten mit AS entwickelt (65).

### Operationalisierung

Der BASMI berechnet sich als Mittelwertscore über fünf Komponenten, die alle eine Spannweite von 0 bis 10 haben und dabei eine leichte bis schwere Krankheitsaktivität widerspiegeln. Die folgende Tabelle 4-7 zeigt eine Übersicht wie die einzelnen Komponenten bewertet werden, wobei A für den gemessenen Wert steht. Messungen für den Tragus-Wand-Abstand, die zervikale Rotation und die laterale lumbale Flexion gehen aus dem Mittelwert einer rechts- und linksseitigen Messung hervor. Der Gesamtscore des BASMI lässt sich nur berechnen, wenn mindestens vier Komponenten gemessen wurden. Dabei bedeutet ein höherer BASMI eine stärkere Bewegungseinschränkung für die Patienten (13, 23). Im vorliegenden Dossier wird der BASMI (lineare Funktion,  $BASMI_{lin}$ ) als mittlere Veränderung zu Baseline dargestellt.

Tabelle 4-7: Bewertung der einzelnen Komponenten des BASMI

	Score		
	0	Zwischen 0 und 10	10
laterale lumbale Flexion (in cm)	$A \geq 21,1$	$(21,1 - A)/2,1$	$A \leq 0,1$
Tragus-Wand-Abstand (in cm)	$A \leq 8$	$(A - 8)/3$	$A \geq 38$
lumbale Flexion (modifiziert nach Schober) (in cm)	$A \geq 7,4$	$(7,4 - A)/0,7$	$A \leq 0,4$
Intermalleolarabstand (in cm)	$A \geq 124,5$	$(124,5 - A)/10$	$A \leq 24,5$
zervikale Rotation (in °)	$A \geq 89,3$	$(89,3 - A)/8,5$	$A \leq 4,3$
A: Messwert, Messungen für die laterale lumbale Flexion, den Tragus-Wand-Abstand und die zervikale Rotation gehen aus dem Mittelwert einer rechts- und linksseitigen Messung hervor. BASMI: Bath ankylosing spondylitis metrology index Quelle: (12)			

### Patientenrelevanz

Die Mobilität der Wirbelsäule ist von grundlegender Bedeutung für den Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit, welcher eines der wichtigsten Therapieziele bei AS-Patienten darstellt (3). Daher ergibt sich aus den Veränderungen des BASMI aufgrund der Auswirkung auf die Beweglichkeit des Patienten eine direkte Patientenrelevanz (66). In der deutschen S3-Leitlinie wird zur Messung der Wirbelsäulenbeweglichkeit unter anderem der BASMI empfohlen, welcher daher als ein geeignetes Instrument zur Erhebung dieses patientenrelevanten Endpunktes angesehen werden kann (3). Auch das CHMP empfiehlt in seiner axSpA-Leitlinie

die Verwendung des BASMI als eine zusammengesetzte Skala zur Erhebung der Wirbelsäulenbeweglichkeit und Hüftfunktion(9). Es wurde gezeigt, dass die mittels des BASMI ermittelte Wirbelsäulenbeweglichkeit sowohl mit der Funktionsfähigkeit gemäß BASFI als auch mit Messinstrumenten zur Erfassung struktureller Schädigungen und radiologischer Veränderungen an der Wirbelsäule korreliert (23, 42, 67, 68). Weiterhin konnte eine Korrelation des BASMI mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) gezeigt werden (40). Auch der G-BA hat im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-186) die Patientenrelevanz von Morbiditätspunkten, die Bewegungs- und Funktionseinschränkungen erfassen, bestätigt (2).

### Validität

Der BASMI ist ein international anerkannter, vom CHMP der EMA und der deutschen S3-Leitlinie empfohlenes Messinstrument für die Beweglichkeit des axialen Skeletts (3, 9). Das Instrument wird seit vielen Jahren in klinischen Studien der AS eingesetzt und wurde mehrfach validiert (13, 23, 69).

### ***Entzündung***

Die ankylosierende Spondylitis ist von Entzündungen der Gelenke und Entesen geprägt, die die Symptome begründen. In diesem Dossier wird daher der SPARCC MRI Spine und der MASES dargestellt.

### *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging spine (SPARCC MRI Spine)*

Bei Patienten mit AS führen die entzündlichen Prozesse in der Wirbelsäule langfristig zu Schädigungen der Knochen in Form von Sklerose, Erosion, Ausbildung von Syndesmophyten und Ankylose. Dies resultiert in Bewegungseinschränkungen und Schmerzen, die die Patienten stark beeinträchtigen. Der SPARCC MRI Spine wurde 2005 entwickelt, um die frühen Entzündungsprozesse in der Wirbelsäule bei Patienten mit AS schnell und einfach in einem gemeinsamen Score erfassen zu können (70, 71).

### Operationalisierung

Der SPARCC MRI Spine berechnet sich aus einer dichotomen Bewertung zu dem Vorhandensein, der Tiefe und der Intensität von Knochenmarködem-Läsionen der Wirbelsäule. Dafür wird mittels Magnetresonanztomografie (MRT) die gesamte Wirbelsäule mit der STIR-Bildsequenz nach Entzündungen (Knochenmarködemen) untersucht. Pro Patient und Zeitpunkt werden von jedem Gutachter 23 discovertebrale Einheiten (discovertebral units, DVUs) beurteilt und die sechs am schwersten betroffenen DVUs werden von jedem Gutachter ausgewählt und zur Berechnung des SPARCC MRI Spine herangezogen. Für jede dieser sechs DVUs werden drei aufeinanderfolgende sagittale Schnitte in vier Quadranten ausgewertet, um das Ausmaß der Entzündung in allen drei Dimensionen zu ermitteln. Jeder Quadrant wird nach dem Auftreten eines erhöhten Signals auf STIR entweder mit 0 = „normales Signal“ oder mit 1 = „erhöhtes Signal“ bewertet. Das Auftreten einer Läsion mit erhöhter Signalintensität in

einer beliebigen DVU auf jedem der sagittalen Schnitte wird mit einem zusätzlichen Score von 1 bewertet. Schnitte mit einer Läsion, die ein kontinuierlich erhöhtes Signal von einer Tiefe  $\geq 1$  cm von der Endplatte ausgehend zeigen, sind mit +1 pro Schnitt zu bewerten. Jeder Schnitt kann mit einem Score von maximal 6 bewertet werden, wobei die maximale Punktzahl für alle 6 DVUs 108 beträgt (12). Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung des SPARCC MRI Spine dargestellt.

### Patientenrelevanz

Eine charakteristische Eigenschaft der AS ist die Progression der axialen Entzündung von den Iliosakralgelenken zu den Bandscheiben, Wirbelgelenken (Facettengelenken) und dem Bandapparat der Wirbelsäule. Diese entzündlichen Veränderungen können im MRT besser und früher erkannt werden als durch einfache Radiografie. So können im MRT unter Verwendung der STIR-Sequenz auch Knochenmarködeme als Marker für Entzündungen direkt sichtbar gemacht werden, während mittels Radiografie nur die resultierenden Schädigungen der Knochen erfasst werden. Dies erlaubt eine objektive Überwachung der aktiven Erkrankung und der Veränderungen der Krankheitsaktivität innerhalb kürzerer Zeiträume (70-72). Das CHMP empfiehlt in seiner axSpA-Leitlinie die Verwendung des SPARCC MRI Spine zur Messung von entzündlichen Veränderungen (9). Die frühe Erkennung einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität ist für den Patienten relevant, da durch Anpassungen der Therapie langfristig Schädigungen und Beweglichkeitseinschränkungen vermieden werden können. Es wurde zudem gezeigt, dass das Ausmaß der mittels des SPARCC MRI Spine bestimmten Entzündung mit Endpunkten zur Krankheitsaktivität (BASDAI), Funktion (BASFI, BASMI) und Lebensqualität (SF-36, ASQoL) sowie mit der Enthesitis gemäß MASES und Schmerzen korreliert (73-75).

### Validität

Der SPARCC MRI Spine wurde speziell für die Untersuchung der Krankheitsaktivität anhand von Entzündungen in der Wirbelsäule entwickelt und in der Indikation AS validiert. Es wurden eine gute Reproduzierbarkeit und eine große Änderungssensibilität gezeigt sowie die Fähigkeit zwischen Behandlungsgruppen zu unterscheiden (70, 71). Dementsprechend wird der SPARCC MRI Spine als validiertes Instrument für die Messung der Veränderungen im MRT auch vom CHMP für den Einsatz in klinischen Studien empfohlen (9).

### *Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score (MASES)*

Der MASES ist ein Maß für die Entzündungen der Sehnenansätze (Enthesitis) bei Patienten mit AS, welcher 2003 spezifisch hierfür entwickelt wurde (76, 77). An einer Enthesitis leiden ca. 30 % der Patienten (3). Neben einer Arthritis und einer Daktylitis kann diese Schmerzen und/oder Schwellungen der Gelenke sowie der gelenknahen Strukturen verursachen und erheblich zur Krankheitslast beitragen (78, 79).

### Operationalisierung

Der MASES bewertet die Abwesenheit (0) oder das Vorliegen (1) einer Enthesitis an 13 verschiedenen Stellen. Der MASES hat demzufolge eine Spannweite von 0 bis 13, wobei höhere Werte für eine stärkere Ausbreitung der Enthesitis stehen (12, 13, 77). Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung des MASES im Vergleich zu Baseline dargestellt.

### Patientenrelevanz

Bei einer Enthesitis kommt es zu einer Entzündung der Entesen (Sehnenansätze) einhergehend mit Schmerz und eingeschränkter Funktion. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die Verwendung von validierten Instrumenten zur Erfassung der Enthesitis, wie z. B. den MASES (3). Ebenso empfiehlt das CHMP der EMA die Verwendung des MASES (3, 9, 76). Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Enthesitis und einer höheren Krankheitsaktivität sowie einer damit einhergehenden niedrigeren Lebensqualität. So wurde beispielsweise gezeigt, dass der MASES mit dem BASDAI und dem BASFI korreliert, welche patientenrelevante Veränderungen in der Krankheitsaktivität bzw. der körperlichen Funktionsfähigkeit messen. Auch mit Symptomen wie Schmerzen und Müdigkeit und mit der Lebensqualität (ASQoL, SF-36) wurden Korrelationen festgestellt (73, 80-82). Die Reduktion der Krankheitsaktivität und die Verminderung von Schmerzen stehen an zentraler Stelle in der Therapie der AS; die Ergebnisse des MASES sind hierfür ein direktes Maß, woraus sich die Patientenrelevanz des Erhebungsinstruments ergibt (3). Der G-BA hat die Messung der Enthesitis in früheren Nutzenbewertungen zur PsA als patientenrelevanten Endpunkt eingestuft (45, 46). Auch in der AS erachtet der G-BA extraskelletale Manifestationen (z. B. Enthesitis) als patientenrelevant (2).

### Validität

Der MASES ist ein international etabliertes, seit vielen Jahren verwendetes, validiertes Instrument zur Beurteilung des Ausmaßes der Enthesitis bei AS-Patienten. Das CHMP der EMA und die deutsche S3-Leitlinie empfehlen daher die Verwendung dieses Instruments (3, 9, 76).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Lebensqualität setzt sich aus einzelnen Parametern zusammen, die umschreiben, wie der Patient in seinem Alltag durch die Erkrankung beeinträchtigt wird. Hauptbeschwerden der AS-Patienten sind Schmerzen, Steifigkeit, Erschöpfung und eine Beeinträchtigung in der Aktivität und des sozialen sowie beruflichen Lebens (83). In den ersten Jahren der Erkrankung kommt es vorwiegend zu Schmerzen an der Wirbelsäule und einer variablen extraskelletalen Beteiligung. Bereits das Vorhandensein von extraskelletalen Manifestationen hat einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, hier scheint insbesondere die psychische Gesundheit im Fokus zu liegen (3). Mit zunehmender Krankheitsdauer kann es zu Verknöcherungen, insbesondere im Bereich des Achsenskeletts, kommen, was zu weiteren Einschränkungen der Funktionsfähigkeit, der Lebensqualität und des sozialen Lebens führt (3). Ein primäres Therapieziel ist die Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (3, 5).

### *ASQoL – Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis*

Der 2003 entwickelte krankheitsspezifische ASQoL ist ein vom Patienten auszufüllender Fragebogen, der den Einfluss der AS-Erkrankung auf die Lebensqualität erfasst (84). Er umfasst 18 Items, die sich auf die Aspekte Schlaf, Stimmungslage, Motivation, Krankheitsbewältigung, Aktivitäten des täglichen Lebens, Selbstständigkeit, Beziehungen und Sozialleben beziehen (23).

#### Operationalisierung

Der ASQoL besteht aus 18 Items, die mit 0 oder 1 bewertet werden können. Der Gesamtscore des ASQoL ist ein Summenscore über die bewerteten Items und hat eine Spannweite von 0 bis 18, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität beschreiben. Für eine Berechnung des Gesamtscores müssen mindestens 15 Items des ASQoL bewertet werden, ansonsten kann dem Endpunkt kein Wert zugeordnet werden (12). Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung des ASQoL dargestellt.

#### Patientenrelevanz

Da die Fragen des ASQoL vom Patienten selbst beantwortet werden, spiegelt der Gesamtscore des ASQoL direkt die Sicht des Patienten bezüglich der eigenen Lebensqualität wider. Die Auswahl der einzelnen Items basierte auf Patienteninterviews, daher handelt es sich um unmittelbar patientenrelevante Aspekte (84). Es wurde zudem gezeigt, dass die mittels des ASQoL ermittelte Lebensqualität sowohl mit Endpunkten zur Krankheitsaktivität (BASDAI), Funktionsfähigkeit (BASFI, BASMI) und Enthesitis (MASES), als auch mit Symptomen wie Schmerzen und Müdigkeit korreliert (44, 80, 84-86). Der ASQoL ist der am häufigsten in Studien eingesetzte krankheitsspezifische Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von AS-Patienten (23). Auch gemäß der Leitlinie des CHMP kann der ASQoL als krankheitsspezifische Skala zur Beurteilung der Lebensqualität von AS-Patienten eingesetzt werden (9). Auch der G-BA schätzt den ASQoL als geeignet ein, die Auswirkungen der AS auf Patienten zu erfassen (2).

#### Validität

Der ASQoL wurde entwickelt, um die Lebensqualität von AS-Patienten zu erfassen und wurde in dieser Indikation initial validiert (84). Weitere internationale Validierungsstudien bestätigten die Zuverlässigkeit und Validität der Originalversion und zahlreicher Übersetzungen (44, 48, 86-89).

### **Verträglichkeit**

Neben der Wirksamkeit eines Arzneimittels ist die Beurteilung der Verträglichkeit des Arzneimittels ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Prüfung. Dazu wurden im Rahmen der Studie sämtliche UE erfasst. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen ist grundsätzlich als patientenrelevanter Aspekt eines zu bewertenden Arzneimittels anzusehen. Jedoch sind nicht alle untersuchten UE direkt patientenrelevant, da beispielsweise Änderungen

von Laborparametern nicht per se für den Patienten spürbar und nicht zwingend symptomatisch sind.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden die Gesamtraten für folgende UE dargestellt:

- Alle UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE in  $\geq 5$  % der Patienten in einem Behandlungsarm

Die Erfassung der Schwere der UE erfolgt entsprechend den common terminology criteria for adverse events (CTCAE) des National Cancer Institute.

Darüber hinaus werden folgende im Prüfplan präspezifizierte nach medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) Systemorganklasse (system organ class, SOC) und preferred terms (PT) zusammengefasste UE von speziellem Interesse (UESI) dargestellt:

- Schwerwiegende Infektion
- Opportunistische Infektion (ohne Herpes Zoster und Tuberkulose)
- Mögliche Malignität (alle Typen)
  - Malignität
  - Nicht melanomer Hautkrebs (non-melanoma skin cancer, NMSC)
  - Malignität außer NMSC
  - Lymphom
- Hepatische Störungen
- Gastrointestinale Perforationen
- Anämie
- Neutropenie
- Lymphopenie
- Herpes Zoster
- Erhöhte Kreatinphosphokinase (creatinine phosphokinase, CPK)
- Nierendysfunktion
- Aktive/latente Tuberkulose
- Bewertete kardiovaskuläre Ereignisse

- Bewertete venöse thromboembolische Ereignisse (einschließlich tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

## Datenschnitte

In der Studie SELECT-AXIS 1 lagen zum Zeitpunkt der Einreichung zwei Datenschnitte vor:

- Datenschnitt zu Woche 14 zum 21. Januar 2019: Dieser präspezifizierte Datenschnitt wurde durchgeführt nachdem der letzte Patient Periode 1, Woche 14, abgeschlossen hat. Für alle weiteren Patienten wurden alle Informationen bis zum Datum der Visite des letzten Patienten dokumentiert. Alle im Datenschnitt enthaltenen Daten wurden verblindet gegenüber dem Patienten und dem Behandler erhoben.
- Datenschnitt zu Woche 64 zum 31. Januar 2020: Dieser Datenschnitt wurde durchgeführt nachdem der letzte Patient mindestens 64 Wochen mit Upadacitinib behandelt wurde. Da nach dem Datenschnitt zu Woche 14 eine Entblindung stattfand, beruhen die Daten dieses Datenschnitts zu Woche 64 teils auf entblindeten Daten.

In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Periode 1 zu Woche 14 dargestellt. Als Datenschnitt für die Studie SELECT-AXIS 1 wurde wie auch im klinischen Studienreport (clinical study report, CSR) für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Periode 1 der Datenschnitt zu Woche 14 herangezogen.

Zwei weitere Datenschnitte sind zu Studienende geplant. Für die finale Wirksamkeitsanalyse erfolgt ein Datenschnitt, wenn der letzte Patient Woche 104 abgeschlossen hat. Der finale Datenschnitt, anhand dessen die Untersuchungen zur Langzeitsicherheit durchgeführt werden, wird zu Studienende vorgenommen.

## Statistische Methoden

Die Basis für die in diesem Dossier vorgelegten Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit ist der CSR (90).

Die Analyse der binären Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)- Test adjustiert für den Stratifizierungsfaktor hsCRP-Level an Screening ( $\leq$  ULN;  $>$  ULN). Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde die Risikodifferenz (RD) mit dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert als Effektmaß berechnet. Aufgrund gleicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ist keine Verzerrung diesbezüglich zu erwarten, sodass das Effektmaß geeignet ist. Fehlende Werte sowie Werte nach Behandlungsabbruch werden für die Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt.

Für stetige Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Mittelwertdifferenzen (MWD) auf Basis eines mixed model for repeated measures (MMRM) mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem Stratifizierungsfaktor hsCRP-Level an Screening sowie dem zugehörigen Baselinewert als

Kovariablen berechnet, wobei keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen wird. Dies entspricht der im statistischen Analyseplan (SAP) definierten Analyse für stetige Endpunkte.

Für Endpunkte zur Verträglichkeit werden die Anteile der Patienten mit mindestens einem UE zum Zeitpunkt zu Woche 14 dargestellt.

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgt anhand der Population aller randomisierten, behandelten Patienten entsprechend der zugewiesenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Full Analysis Set (FAS). Zusätzliche Populationen sind die SPARCC MRI Assessment Population (Patienten mit SPARCC MRI-Werten zu Baseline, die bis zu 3 Tage nach der ersten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden sowie mit SPARCC MRI-Werten zu Woche 14, die bis zur ersten Dosis der Studienmedikation in Periode 2 erhoben wurden) und die MASES-Population (Patienten mit Enthesitis zu Baseline). Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgt anhand der Population aller behandelten Patienten entsprechend der erhaltenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Safety Analysis Sets.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B.  $p$ -Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die zu betrachtende Patientenpopulation nicht mehr als eine Einzelstudie zu dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Anwendungsgebiet vorliegt. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

---

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

Da keine direkt oder indirekt vergleichende Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel und einer ZVT vorliegt, sind keine Sensitivitätsanalysen im vorgelegten Dossier dargestellt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen.

Da keine direkt oder indirekt vergleichende Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel und einer ZVT vorliegt, sind keine Subgruppenanalysen im vorgelegten Dossier dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Eine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wird nicht durchgeführt.

---

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b>	<b>Therapiearme</b>
SELECT-AXIS 1 <sup>b</sup> (M 16-098)	ja	ja	laufend	erste Periode 14 Wochen, zweite Periode bis zu 90 Wochen 1. Datenschnitt nach Woche 14 2. Datenschnitt nach Woche 64 3. Datenschnitt nach Woche 104 4. Datenschnitt nach Studienende	Upadacitinib 15 mg QD, Placebo <sup>a</sup>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SELECT-AXIS 2 (M19-944)	nein	ja	laufend	<u>Studie 1<sup>b</sup></u> : erste Periode 14 Wochen, zweite Periode bis zu 90 Wochen Datenschnitt nach 14 Wochen <u>Studie 2<sup>c</sup></u> : erste Periode 52 Wochen, zweite Periode bis zu 52 Wochen 1. Datenschnitt nach 14 Wochen 2. Datenschnitt nach 52 Wochen	<u>Studie 1</u> : Upadacitinib 15 mg QD, Placebo <sup>a</sup> <u>Studie 2</u> : Upadacitinib 15 mg QD, Placebo <sup>d</sup>
a: Patienten im Placebo-Arm wechselten nach 14 Wochen in den Upadacitinib-Arm b: Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) c: Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) d: Patienten im Placebo-Arm wechselten nach 52 Wochen in den Upadacitinib-Arm AS: ankylosierende Spondylitis; nr-axSpA: nicht röntgenologische radiografische axiale Spondyloarthritis; QD: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Aufgelistet sind alle RCTs mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel, die in der Indikation laufend sind oder durchgeführt wurden (Stand: 01. Dezember 2020).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SELECT-AXIS 1 (M16-098)	kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
SELECT-AXIS 2 (M19-944)	kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Die SELECT-AXIS 1 und 2 sind keine direkt vergleichenden Studien gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie. Dementsprechend werden diese Studien nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens verwendet. Für die SELECT-AXIS 1 liegen Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von einer Behandlung mit Upadacitinib bei bDMARD-naiven AS-Patienten (Fragestellung 1) vor, die in Abschnitt 4.3.1.3 ergänzend dargestellt werden.

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

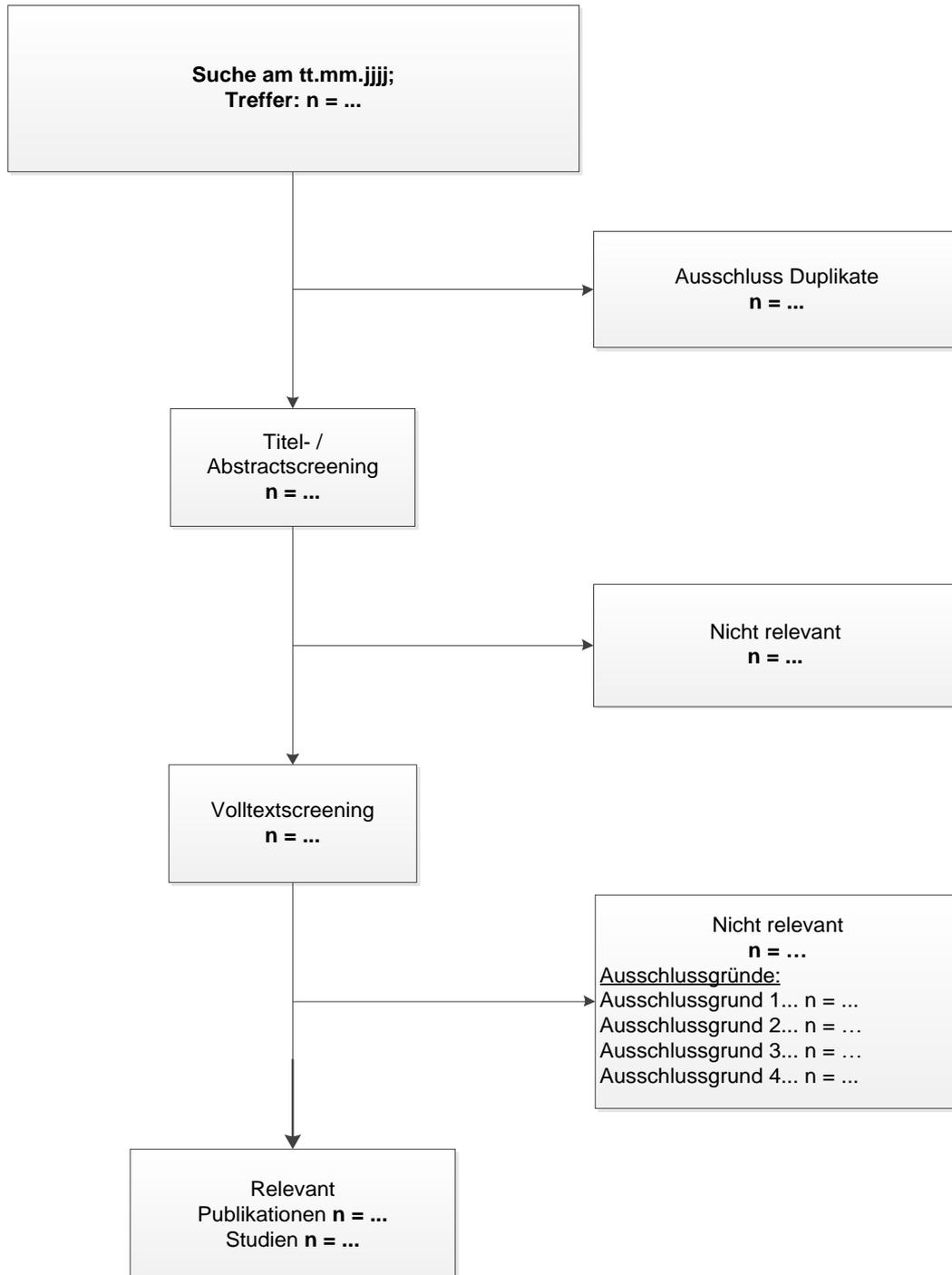


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Upadacitinib in der Indikation AS wurde am 01. Dezember 2020 durchgeführt und erzielte insgesamt 32 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 5) verblieben 27 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden alle 27 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Es erfolgte keine Sichtung von Volltexten (Abbildung 2).

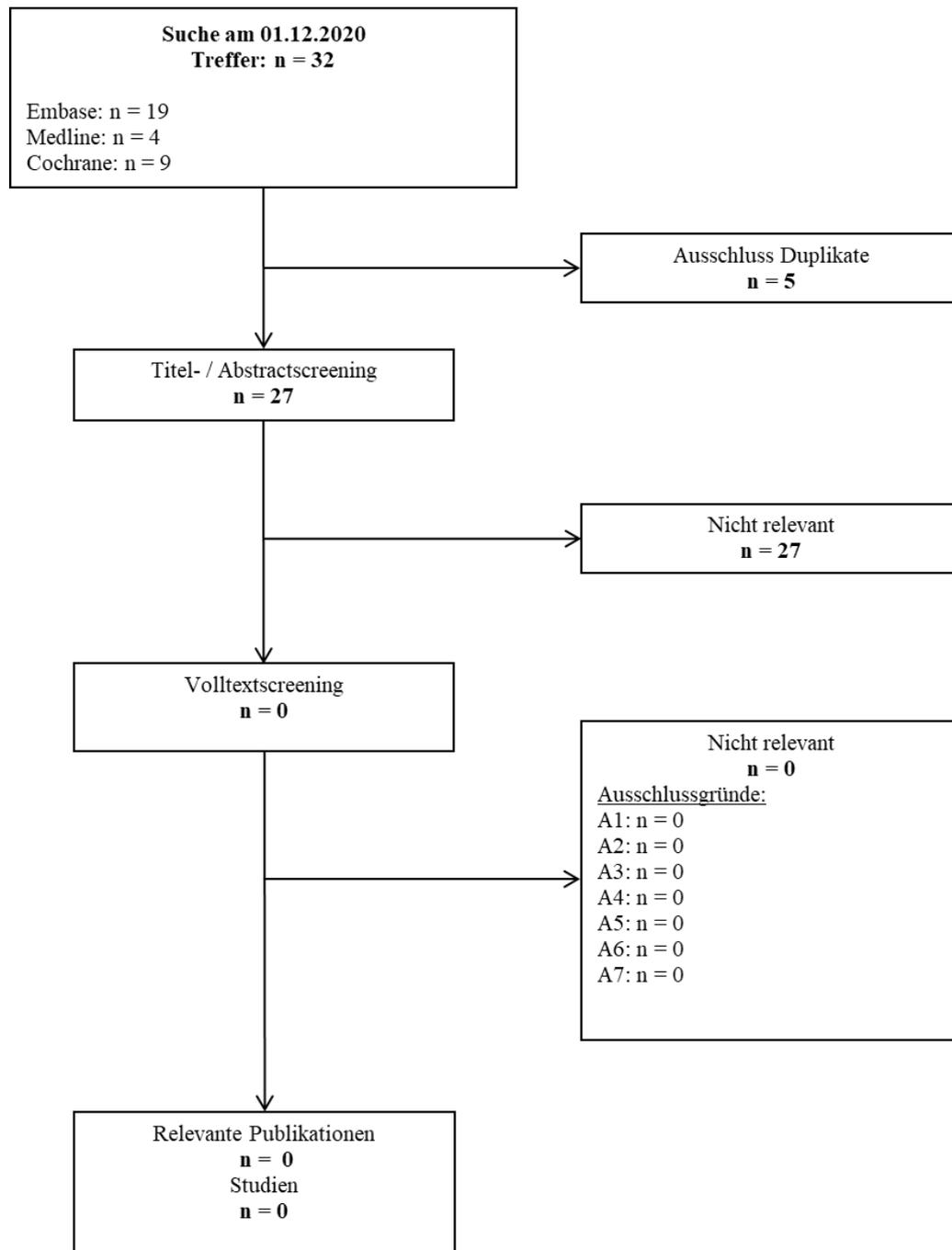


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
nicht zutreffend	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Die Studienregistersuche ergab keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 01. Dezember 2020.

**4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
nicht zutreffend	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 01. Dezember 2020.

**4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
SELECT-AXIS 1 (M16-098)	ja	ja	nein	ja (90)	ja (91-93)	ja (94, 95)
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
nicht zutreffend	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten, direkt vergleichenden RCT-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT identifiziert. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten, placebokontrollierten Phase-II/III-Studie SELECT-AXIS 1 werden zur Beschreibung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Upadacitinib in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SELECT- AXIS 1	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit aktiver AS, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine konventionelle Therapie mit NSAIDs hatten oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber einer konventionellen Therapie mit NSAIDs haben	Upadacitinib 15 mg QD (n = 93) Placebo (n = 94) Wechsel auf Upadacitinib nach 14 Wochen	Run-in: 35 Tage Screening-Periode Behandlung: In der ersten Periode erfolgte die Behandlung 14 Wochen und wird in der zweiten Periode mindestens 90 Wochen unverblindet fortgesetzt. Es folgt eine Follow-up-Visite nach 30 Tagen. Bei Patienten aus Frankreich, Deutschland, Belgien, Finnland und den Niederlanden wird die Verträglichkeit nach Woche 104 bis zum Ende der Studie weiter beobachtet. Studiendauer: 10/2017 – laufend Geplante und durchgeführte Datenschnitte:	International (Australien, Belgien, Kanada, Kroatien, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Japan, Niederlande, Neuseeland, Polen, Portugal, Südkorea, Spanien, Schweden, Vereintes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika)  10/2017 – laufend (Periode 1 ist abgeschlossen)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit ASAS40-Ansprechen zu Woche 14  <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASDAS</li> <li>• BASDAI</li> <li>• ASAS</li> <li>• patientenberichteter Rückenschmerz</li> <li>• BASFI</li> <li>• BASMI</li> <li>• SPARCC MRI</li> <li>• MASES</li> <li>• ASAS HI</li> <li>• PtGADA</li> <li>• ASQoL</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				Woche 14: Analyse des primären Endpunktes 21. Jan 2019  Woche 64: Interimsanalyse 31. Jan. 2020  Woche 104: Finale Effektivitätsanalyse  Finaler Datenschnitt nach Studienende zur Langzeitverträglich- keitsanalyse		
<p>AS: ankylosierende Spondylitis; ASAS: Assessment of Spondylo Arthritis international Society; ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; ASQoL: Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; BASMI: Bath ankylosing spondylitis metrology index; HI: Health Index; MASES: Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score; MRI: magnetic resonance imaging; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; QD: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</p>						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Upadacitinib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SELECT-AXIS 1	Upadacitinib 15 mg p.o. einmal täglich	Placebo zu Upadacitinib 15 mg p.o. einmal täglich	<p>Patienten, die zu Einschluss der Studie begleitende Therapien erhalten, können diese unter Einhaltung folgender Kriterien fortführen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhaltung der laufenden Hintergrundtherapie mit nicht-biologischen DMARD (MTX p.o. oder s.c. <math>\leq 25</math> mg/Tag, Sulfasalazin <math>\leq 3</math> g/Tag, Hydroxychloroquin <math>&gt; 400</math> mg/Tag oder Leflunomid <math>\leq 20</math> mg/Tag) mit stabiler Dosis für mindestens 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation</li> <li>• Kombination mit bis zu 2 nicht-biologischen DMARDs erlaubt (mit Ausnahme der Kombination von MTX und Leflunomid)</li> <li>• Erhaltung der begleitenden Therapie mit stabiler Dosis von NSAIDs, Tramadol, Kombination von Paracetamol und Codein bzw. Paracetamol und Hydrocodon, nicht opioider Analgetika, oraler oder inhalativer Kortikosteroide</li> <li>• Einmalige intraartikuläre Kortikosteroid-Injektion in ein peripheres Gelenk, welches für die folgenden 90 Tage in der Auswertung unberücksichtigt bleibt.</li> <li>• Intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen nach Ermessen des Behandlers in periphere Gelenke, die jedoch für die folgenden 90 Tage in der Auswertung unberücksichtigt bleiben.</li> <li>• Bei unzureichendem Ansprechen zu Woche 16 ist eine Anpassung der Hintergrundtherapie vorgesehen. Diese umfasst die Initiierung oder Anpassung von NSAIDs, Paracetamol, niedrig potente Schmerzmittel und/oder Dosisanpassung von MTX oder Sulfasalazin ab Woche 20.</li> </ul>
	In Periode 2 nach Woche 14 erhalten alle Patienten Upadacitinib 15 mg p.o. einmal täglich.		
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; p.o.: peroral; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c. subkutan			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	SELECT-AXIS 1	
	Upadacitinib	Placebo
<b>Gesamtpopulation</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 94</b>
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
weiblich	30 (32,3)	25 (26,6)
männlich	63 (67,7)	69 (73,4)
<b>Alter, Jahre</b>		
MW (SD)	47,0 (12,78)	43,7 (12,07)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
MW (SD)	26,6 (4,88)	26,9 (5,05)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
weiß	79 (84,9)	76 (80,9)
asiatisch	13 (14,0)	16 (17,0)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (1,1)	2 (2,1)
<b>geografische Region, n (%)</b>		
Nordamerika	9 (9,7)	10 (10,6)
Westeuropa	30 (32,3)	33 (35,1)
Osteuropa	36 (38,7)	34 (36,2)
Asien	12 (12,9)	14 (14,9)
Australien und Neuseeland	6 (6,5)	3 (3,2)
Population: Full Analysis Set		
BMI: body mass index; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	SELECT-AXIS 1	
	Upadacitinib	Placebo
<b>Gesamtpopulation</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 94</b>
<b>Dauer der AS-Diagnose, Jahre</b>		
MW (SD)	7,8 (10,64)	6,0 (6,79)
<b>Dauer der AS-Symptome, Jahre</b>		
MW (SD)	14,8 (11,64)	14,0 (9,86)

Merkmal	SELECT-AXIS 1	
	Upadacitinib	Placebo
<b>Gesamtpopulation</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 94</b>
<b>HLA-B27, n (%)</b>		
positiv	70 (75,3)	73 (77,7)
negativ	21 (22,6)	20 (21,3)
unbekannt	2 (2,2)	1 (1,1)
<b>ASDAS</b>		
MW (SD)	3,5 (0,76)	3,7 (0,74)
<b>BASDAI</b>		
MW (SD)	6,3 (1,76)	6,5 (1,56)
<b>ASAS HI</b>		
MW (SD)	8,6 (4,12)	8,2 (3,84)
<b>patientenberichteter Rückenschmerz<sup>a</sup></b>		
MW (SD)	6,8 (1,77)	6,7 (1,78)
<b>patientenberichteter Rückenschmerz (BASDAI Item 2)</b>		
MW (SD)	7,1 (1,83)	7,3 (1,53)
<b>Entzündung (BASDAI Item 5 und 6)</b>		
MW (SD)	6,5 (1,99)	6,7 (1,90)
<b>BASFI</b>		
MW (SD)	5,4 (2,36)	5,5 (2,17)
<b>BASMI</b>		
MW (SD)	3,7 (1,45)	3,5 (1,48)
<b>SPARCC MRI Spine</b>		
MW (SD)	10,4 (14,36)	11,9 (14,52)
<b>SPARCC MRI (sakroiliakale Gelenke)</b>		
MW (SD)	7,9 (10,91)	5,4 (8,55)
<b>MASES</b>		
MW (SD)	3,9 (2,79)	3,7 (2,71)
<b>hsCRP</b>		
MW (SD)	9,6 (12,57)	11,7 (11,11)
<b>hsCRP, n (%)</b>		
≤ ULN	26 (28,0)	26 (27,7)
> ULN	67 (72,0)	68 (72,3)
<b>ASQoL</b>		
MW (SD)	10,0 (5,27)	10,3 (4,65)

Merkmal	SELECT-AXIS 1	
	Upadacitinib	Placebo
<b>Gesamtpopulation</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 94</b>
<b>PtGADA</b>		
MW (SD)	6,6 (1,81)	6,8 (1,66)
<b>WPAI S3 Gesamtscore</b>		
MW (SD)	54,3 (28,10)	53,3 (24,64)
<p>a: patientenberichteter Rückenschmerz berichtet auf einer NRS (0–10) auf die Frage „Wie ausgeprägt waren Ihre Rückenschmerzen in den vergangenen 7 Tagen insgesamt?“</p> <p>Population: Full Analysis Set</p> <p>AS: ankylosierende Spondylitis; ASAS: Assessment of Spondylo Arthritis international Society; ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; ASQoL: Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; BASMI: Bath ankylosing spondylitis metrology index; HI: Health Index; HLA: humanes Leukozytenantigen; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; MASES: Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score; MRI: magnetic resonance imaging; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRS: numerical rating scale; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; ULN: obere Normgrenze; WPAI: Work productivity and activity impairment</p>		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Medizinische Vorgeschichte und Begleitbehandlung nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	SELECT-AXIS 1	
	Upadacitinib	Placebo
<b>Gesamtpopulation</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 94</b>
<b>frühere Behandlung mit NSAIDs, n (%)</b>		
ja	92 (98,9)	94 (100)
nein	1 (1,1)	0 (0)
<b>begleitende Behandlung mit NSAIDs, n (%)</b>		
ja	71 (76,3)	81 (86,2)
nein	22 (23,7)	13 (13,8)
<b>begleitende csDMARD-Therapie, n (%)</b>		
ja	13 (14,0)	17 (18,1)
nein	80 (86,0)	77 (81,9)
<b>begleitendes csDMARD, n (%)</b>		
Sulfasalazin	8 (8,6)	14 (14,9)
Mesalazin	1 (1,1)	1 (1,1)
Methotrexat	4 (4,3)	2 (2,1)
Hydroxychloroquin	1 (1,1)	0 (0)

Merkmal	SELECT-AXIS 1	
	Upadacitinib	Placebo
<b>Gesamtpopulation</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 94</b>
<b>begleitende Behandlung mit Kortikosteroiden, n (%)</b>		
ja	6 (6,5)	12 (12,8)
nein	87 (93,5)	82 (87,2)
Population: Full Analysis Set csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-18: Patientenstatus in der RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SELECT-AXIS 1	
	Upadacitinib	Placebo
<b>Gesamtpopulation</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 94</b>
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation	4 (4,3)	5 (5,3)
UE	2 (2,2)	3 (3,2)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	2 (2,2)	1 (1,1)
Lost to follow-up	0 (0)	1 (1,1)
fehlende Wirksamkeit	0 (0)	0 (0)
andere	1 (1,1)	1 (1,1)
Population: Full Analysis Set N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

## Studiendesign

Die SELECT-AXIS 1 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase II/III, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib im Vergleich zu Placebo untersucht. Patienten wurden in 62 Zentren in 20 Ländern in Nordamerika, Ost- und Westeuropa, Asien und Ozeanien rekrutiert. In die Studie wurden erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahren) eingeschlossen mit:

- klinischer Diagnose einer AS, die die modifizierten New-York-Kriterien für AS basierend auf der Auswertung der Sakroiliakalgelenke erfüllen,
- aktiver Erkrankung zu Baseline, definiert als BASDAI  $\geq 4$  und Patienteneinschätzung der Rückenschmerzen  $\geq 4$  beim Screening und an der Baselinevisite,
- unzureichendem Ansprechen auf mindestens zwei nicht steroidale Entzündungshemmer oder Nebenwirkungen oder Intoleranz auf nicht steroidale Entzündungshemmer.

Bei Studieneinschluss konnten Patienten begleitend mit bis zu zwei nicht-biologischen DMARDs (z. B. Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin in einer stabilen Dosis  $\geq 28$  Tage vor Baseline) weiterbehandelt werden. Ebenso waren orale Kortikosteroide, nicht steroidale Entzündungshemmer oder Schmerzmittel (stabile Dosis  $\geq 14$  Tage vor Baseline) als Begleitmedikation entsprechend dem Studienprotokoll zulässig. Eine vorangegangene Therapie mit einem JAK-Inhibitor oder einem anderen bDMARD waren für den Einschluss in die Studie nicht zulässig.

In die Studie SELECT-AXIS 1 wurden Patienten im Verhältnis von 1:1 in zwei Behandlungsarme (Upadacitinib 15 mg: 93, Placebo: 94) randomisiert. In der ersten Periode nahmen die Patienten entweder Upadacitinib 15 mg oder Placebo einmal täglich für 14 Wochen ein. Periode 2 ist eine offene Verlängerung der Studie zur Bewertung der Langzeiteffekte zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit. Nach Woche 104 werden Patienten in Deutschland weiter bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit von Upadacitinib bis zum Studienende beobachtet. Patienten, die in Periode 1 Placebo erhalten haben, wurden in Periode 2 auf Upadacitinib umgestellt. Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, dass Patienten, die unzureichend auf die Therapie ansprechen (kein ASAS20-Ansprechen zu Woche 24 an zwei aufeinanderfolgenden Visiten), die Studienmedikation abbrechen. Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse von Periode 1 betrachtet.

## Charakterisierung der Studienpopulation

Das durchschnittliche Alter im Upadacitinib-Arm lag bei 47 Jahren, im Placebo-Arm lag es bei ca. 44 Jahren. Im Upadacitinib-Arm waren ca. 32 % der Patienten weiblich, im Placebo-Arm waren es ca. 27 % der Patienten. Der mittlere BMI lag bei Patienten im Upadacitinib-Arm bei ca. 26,6 kg/m<sup>2</sup>, im Placebo-Arm lag dieser bei ca. 26,9 kg/m<sup>2</sup>. Der überwiegende Anteil der Patienten in dieser Studie war weiß (> 80 %). Es wurden Patienten aus Osteuropa (jeweils ca. 39 % bzw. 36 %), Westeuropa (jeweils ca. 32 % bzw. 35 %), Asien (jeweils ca. 13 % bzw.

15 %), Nordamerika (jeweils ca. 10 % bzw. 11 %) und Australien und Neuseeland (jeweils ca. 7 % bzw. 3 %) eingeschlossen.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren beide Behandlungsarme konsistent. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer war mit ca. 8 Jahren im Upadacitinib-Arm und ca. 6 Jahren im Placebo-Arm in einem vergleichbaren Bereich, Symptome der Erkrankung lagen jeweils seit ca. 15 Jahren im Upadacitinib-Arm bzw. ca. 14 Jahren im Placebo-Arm vor. Ca. 75 % bzw. 78 % der Patienten waren HLA-B27 positiv.

Bezüglich der medizinischen Vorgeschichte und der Begleitbehandlung zu Baseline sind die Behandlungsarme vergleichbar. Bis auf einen Patienten im Upadacitinib-Arm hatten alle Patienten eine vorherige NSAID-Therapie. Eine begleitende NSAID-Therapie erhielten ca. 76 % der Patienten im Upadacitinib-Arm, im Placebo-Arm waren es ca. 86 % der Patienten. Eine begleitende Behandlung mit einem csDMARD erhielten im Upadacitinib-Arm ca. 14 % der Patienten, im Placebo-Arm waren es ca. 18 % der Patienten.

Insgesamt ist von einer guten Vergleichbarkeit im Hinblick auf die Charakterisierung der Studienarme auszugehen.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie SELECT-AXIS 1 wurde weltweit durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu knapp 83 % aus weißen Studienteilnehmern. Aufgrund der Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter, zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation im Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die in der Studie SELECT-AXIS 1 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die einer Übertragbarkeit widersprechen würden. Auch die EMA bestätigte im Rahmen der Zulassung die externe Validität der Zulassungsstudien von Upadacitinib im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der europäischen und nicht europäischen Patienten (96).

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SELECT-AXIS 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SELECT-AXIS 1 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung der Studienteilnehmer in die zwei Behandlungsarme Upadacitinib oder Placebo erfolgte mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz im Verhältnis 1:1. Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein interaktives Response Technologie System (Interactive Response Technology, IRT), wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach hsCRP-Level an Screening ( $\leq$  ULN vs.  $>$  ULN) und geografischer Region (Nordamerika, Japan, Rest der Welt). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte erste Studienperiode verblindet, wobei Patienten im Placebo-Arm im Anschluss an Periode 1 der Studie nach Woche 14 mit Upadacitinib 15 mg behandelt wurden. Endpunkte wurden gemäß dem SAP berichtet, daher kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf eine Verzerrung auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT-AXIS 1 als niedrig bewertet.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität <sup>a</sup>	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
SELECT-AXIS 1	ja	ja	ja	ja
a: umfasst Krankheitsaktivität, Funktion und Entzündung RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
SELECT- AXIS 1	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt.
UE: unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT- AXIS 1	Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt.					
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt.

### 4.3.1.3.1.2 Krankheitsaktivität – RCT

#### 4.3.1.3.1.2.1 ASAS – RCT

Tabelle 4-23: Operationalisierung von ASAS

Studie	Operationalisierung
SELECT- AXIS 1	<p>Das ASAS-Ansprechen setzt sich zusammen aus den Domänen PtGADA, patientenberichteter Rückenschmerz, BASFI sowie der Entzündung (abgeleitet aus den BASDAI-Items 5 und 6 zur Morgensteifigkeit) und wird durch den Patienten selbst berichtet.</p> <p>Das ASAS-Ansprechen wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und zu Woche 14.</p> <p>Das ASAS40-Ansprechen ist definiert als Verbesserung um <math>\geq 40\%</math> und eine absolute Verbesserung um mindestens 2 Einheiten ab Baseline auf einer Skala von 0 bis 10 in mindestens drei der vier Domänen, wobei es in keiner der Domänen zu einer Verschlechterung kommen darf. Die ASAS-PR ist definiert als Erreichen eines absoluten Scores von <math>\leq 2</math> für jede der vier Domänen auf einer Skala von 0 bis 10.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird der Anteil der Patienten mit ASAS40-Ansprechen sowie der Anteil der Patienten mit ASAS-PR zu Woche 14 untersucht.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit einem ASAS40-Ansprechen sowie einer ASAS-PR basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte über einen CMH-Test, wobei für den Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP adjustiert wurde. Fehlende Werte sowie Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI imputiert.</p>
<p>ASAS: Assessment of Spondylo Arthritis international Society; ASAS-PR: ASAS-partielle Remission; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: Full Analysis Set; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; NRI: Non-Responder-Imputation; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ASAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-AXIS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die ASAS-Ansprechkriterien können als Maß für die symptomatische Verbesserung bei AS-Patienten über die verschiedenen Krankheitsdomänen hinweg herangezogen werden. Die vier ASAS-Domänen umfassen das Patientenurteil, Schmerz, Funktion sowie Entzündung und basieren auf Patientenberichten. Die ASAS-PR wird von der S3-Leitlinie als Instrument zur Messung der Remission empfohlen (3).

Die Auswertung des ASAS40-Ansprechens und der ASAS-PR erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse sind nicht erhöht (6,5 % bzw. 5,4 % im Upadacitinib-Arm, jeweils 7,4 % im Placebo-Arm). Die Rücklaufquoten zu Woche 14 liegen in beiden Behandlungsarmen bei über 92 %. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, die auf eine Verzerrung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ASAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Rücklaufquoten für ASAS40 aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Placebo n/N (%)
Baseline	k. A.	k. A.
Woche 2	89/93 (95,7)	90/94 (95,7)
Woche 4	87/93 (93,5)	93/94 (98,9)
Woche 8	89/93 (95,7)	91/94 (96,8)
Woche 12	89/93 (95,7)	89/94 (94,7)
Woche 14	87/93 (93,5)	87/94 (92,6)

ASAS: Assessment of Spondylo Arthritis international Society; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-26: Rücklaufquoten für ASAS-PR aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Placebo n/N (%)
Baseline	k.A.	k.A.
Woche 2	91/93 (97,8)	90/94 (95,7)
Woche 4	89/93 (95,7)	93/94 (98,9)
Woche 8	90/93 (96,8)	91/94 (96,8)
Woche 12	90/93 (96,8)	89/94 (94,7)
Woche 14	88/93 (94,6)	87/94 (92,6)

ASAS: Assessment of Spondylo Arthritis international Society; ASAS-PR: ASAS-partielle Remission; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; PR: partielle Remission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-27: Ergebnisse für ASAS aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 14</b>					
Anteil der Patienten mit ASAS40-Ansprechen	48/93 (51,6)	24/94 (25,5)	k. A.	k. A.	0,26 [0,13; 0,40] p < 0,001
Anteil der Patienten mit ASAS-PR	18/93 (19,4)	1/94 (1,1)	k. A.	k. A.	0,18 [0,10; 0,27] p < 0,001
Imputationsmethode: NRI. Population: Full Analysis Set Adjustierung: Screening hsCRP Die RD ist die Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-KI wird mit der Wald-Methode basierend auf der Normalapproximation berechnet. Der p-Wert basiert auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariable. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar. ASAS: Assessment of Spondylo Arthritis international Society; ASAS-PR: ASAS-partielle Remission; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten etwa doppelt so viele Patienten ein ASAS40-Ansprechen als im Vergleichsarm mit Placebo. Zum primär herangezogenen Zeitpunkt 14 Wochen nach Therapiebeginn hatten unter der Behandlung mit Upadacitinib statistisch signifikant mehr Patienten (ca. 52 %) ein ASAS40-Ansprechen als im Placebo-Arm (ca. 26 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,13; 0,40]; p < 0,001). Eine partielle Remission gemäß des ASAS erreichten im Upadacitinib-Arm deutlich mehr Patienten als im Vergleichsarm mit Placebo. Unter der Behandlung mit Upadacitinib hatten ca. 19 % der Patienten und im Placebo-Arm ca. 1 % der Patienten eine ASAS-PR. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Upadacitinib (RD [95 %-KI]; p-Wert: 0,18 [0,10; 0,27]; p < 0,001). Abbildung 3 macht den Vorteil von Upadacitinib im zeitlichen Verlauf des ASAS40-Ansprechens deutlich. Eine deutliche Verbesserung zeigt sich schon nach zwei Wochen.

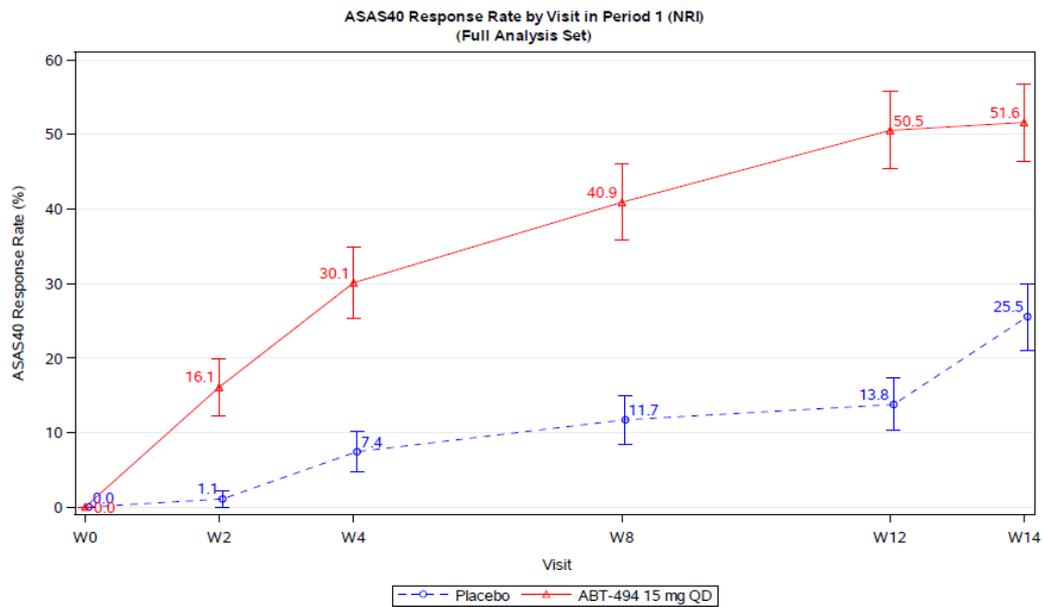


Abbildung 3: Anteil der Patienten mit einem ASAS40-Ansprechen von Baseline bis Woche 14 (Studie SELECT-AXIS 1, FAS)

ASAS: Assessment of Spondylo Arthritis international Society; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

**4.3.1.3.1.2.2 ASDAS – RCT**

Tabelle 4-28: Operationalisierung von ASDAS

Studie	Operationalisierung
SELECT- AXIS 1	<p>Der ASDAS setzt sich aus den fünf patientenberichteten Items Rückenschmerzen (Item 2 des BASDAI), peripherer Schmerz und Schwellung (Item 3 des BASDAI), Dauer der Morgensteifigkeit (Item 6 des BASDAI), PtGADA und hsCRP zusammen. Der Gesamtscore des ASDAS ergibt sich anhand einer Formel (Abschnitt 4.2.5.2) und nimmt Werte <math>\geq 0</math> an.</p> <p>Der ASDAS wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und zu Woche 14.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des ASDAS von Baseline bis Woche 14 basierend auf dem FAS untersucht. Außerdem werden Patienten mit einer inaktiven Erkrankung (Erreichen eines ASDAS <math>&lt; 1,3</math> zu Woche 14) und einer niedrigen Krankheitsaktivität (Erreichen eines ASDAS <math>&lt; 2,1</math> zu Woche 14) dargestellt.</p> <p>Die statistische Analyse für die mittlere Veränderung basiert auf dem FAS und erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit einer inaktiven Erkrankung sowie einer niedrigen Krankheitsaktivität basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte über einen CMH-Test, wobei für den Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP adjustiert wurde. Fehlende Werte sowie Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI imputiert.</p>
<p>ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: Full Analysis Set; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; MMRM: mixed model for repeated measures; NRI: Non-Responder-Imputation; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ASDAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT- AXIS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der ASDAS ist ein in der Indikation AS umfassend validiertes Konstrukt zur Beschreibung von Krankheitsaktivität, der sowohl selbstberichtete Items als auch objektive Messungen umfasst. Der ASDAS inaktive Erkrankung und der ASDAS niedrige Krankheitsaktivität werden von der S3-Leitlinie zur Messung der Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität empfohlen (3).

Die Auswertung des ASDAS erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des ASDAS erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Zwar sind die Anteile fehlender Werte in der Analyse etwas erhöht (9,7 % im Upadacitinib-Arm, 10,6 % im Placebo-Arm), sie sind jedoch in beiden Armen nahezu gleich verteilt. Die Rücklaufquoten zu Woche 14 liegen in beiden Behandlungsarmen bei über 89 %. Entsprechend wird von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, die auf eine Verzerrung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ASDAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für ASDAS aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Upadacitinib n/N (%)</b>	<b>Placebo n/N (%)</b>
Baseline	91/93 (97,8)	94/94 (100)
Woche 2	89/93 (95,7)	90/94 (95,7)
Woche 4	86/93 (92,5)	90/94 (95,7)
Woche 8	88/93 (94,6)	90/94 (95,7)
Woche 12	87/93 (93,5)	87/94 (92,6)
Woche 14	85/93 (91,4)	84/94 (89,4)
ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des ASDAS aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 14</b>									
ASDAS	84	3,5 (k. A.)	2,1 (k. A.)	-1,45 [-1,62; -1,28]	84	3,7 (k. A.)	3,1 (k. A.)	-0,54 [-0,71; -0,37]	-0,91 [-1,14; -0,68] p < 0,001
Population: Full Analysis Set Stratifizierung: Screening hsCRP Mittelwertdifferenzen basieren auf MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse (Patienten ohne Wert nach Baseline werden aus der Analyse ausgeschlossen, da auf Basis des Baselinewertes keine Imputation durchgeführt wird); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline									

Tabelle 4-32: Weitere Ergebnisse für ASDAS aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 14</b>					
ASDAS inaktive Erkrankung	15/93 (16,1)	0/94 (0)	k. A.	k. A.	0,16 [0,09; 0,24] p < 0,001
ASDAS niedrige Krankheitsaktivität	46/93 (49,5)	10/94 (10,6)	k. A.	k. A.	0,39 [0,27; 0,51] p < 0,001

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Imputationsmethode: NRI Population: Full Analysis Set Adjustierung: Screening hsCRP Die RD ist die Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-KI wird mit der Wald-Methode basierend auf der Normalapproximation berechnet. Der p-Wert basiert auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariable. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar. ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Zu Woche 14 zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich der Krankheitsaktivität gemessen anhand des ASDAS. Dabei wird statistische Signifikanz zugunsten von Upadacitinib (MWD [95 %-KI; p-Wert: -0,91 [-1,14; -0,68];  $p < 0,001$ ) erreicht. Auch hinsichtlich der Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einer ASDAS inaktiven Erkrankung sowie niedrigen Krankheitsaktivität zeigen sich deutlich die statistisch signifikanten Vorteile einer Upadacitinib-Behandlung im Vergleich zu Placebo (RD [95 %-KI]; p-Wert: ASDAS inaktive Erkrankung: 0,16 [0,09; 0,24];  $p < 0,001$ ; ASDAS niedrige Krankheitsaktivität: 0,39 [0,27; 0,51];  $p < 0,001$ ).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

**4.3.1.3.1.2.3 BASDAI – RCT**

Tabelle 4-33: Operationalisierung von BASDAI

Studie	Operationalisierung
SELECT- AXIS 1	<p>Der BASDAI setzt sich zusammen aus sechs Items, welche jeweils mit einer NRS von 0 bis 10 folgende Bereiche untersuchen: Fatigue, axiale Schmerzen, periphere Arthritis, Enthesitis, sowie Intensität und Dauer der Morgensteifigkeit. Der BASDAI wird durch den Patienten selbst berichtet.</p> <p>Der BASDAI wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und zu Woche 14.</p> <p>Der Gesamtscore des BASDAI ergibt sich anhand einer Formel (Abschnitt 4.2.5.2) und nimmt Werte zwischen 0 und 10 an. Das BASDAI50-Ansprechen ist definiert als Verbesserung des Gesamtscores um <math>\geq 50\%</math> ab Baseline.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird der Anteil der Patienten mit BASDAI50-Ansprechen zu Woche 14 untersucht.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit einem BASDAI50-Ansprechen basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte über einen CMH-Test, wobei für den Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP adjustiert wurde. Fehlende Werte sowie Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI imputiert.</p>
<p>BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: Full Analysis Set; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; NRI: Non-Responder-Imputation; NRS: numerical rating scale</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BASDAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT- AXIS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der BASDAI ist ein validiertes Messinstrument zur Beschreibung der Krankheitsaktivität in der AS und wird vom Patienten selbst ausgefüllt.

Die Auswertung des BASDAI erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse sind nicht erhöht (6,5 % im Upadacitinib-Arm, 7,5 % im Placebo-Arm). Die Rücklaufquoten zu Woche 14 liegen in beiden Behandlungsarmen bei über 92 %. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, die auf eine Verzerrung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BASDAI50 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für BASDAI aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Upadacitinib n/N (%)</b>	<b>Placebo n/N (%)</b>
Baseline	k. A.	k. A.
Woche 2	90/93 (96,8)	90/94 (95,7)
Woche 4	88/93 (94,6)	93/94 (98,9)
Woche 8	89/93 (95,7)	91/94 (96,8)
Woche 12	89/93 (95,7)	89/94 (94,7)
Woche 14	87/93 (93,5)	87/94 (92,6)
BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-36: Ergebnisse für BASDAI aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 14</b>					
Anteil der Patienten mit BASDAI50	42/93 (45,2)	22/94 (23,4)	k. A.	k. A.	0,22 [0,09; 0,35] p = 0,002
Imputationsmethode: NRI Population: Full Analysis Set Adjustierung: Screening hsCRP Die RD ist die Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-KI wird mit der Wald-Methode basierend auf der Normalapproximation berechnet. Der p-Wert basiert auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariable. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar. BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten fast doppelt so viele Patienten ein BASDAI50-Ansprechen als im Vergleichsarm mit Placebo. Zu Woche 14 hatten unter der Behandlung mit Upadacitinib statistisch signifikant mehr Patienten (45,2 %) ein BASDAI50-Ansprechen als im Placebo-Arm (23,4 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: 0,22 [0,09; 0,35]; p = 0,002).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

### 4.3.1.3.1.3 Schmerz

#### 4.3.1.3.1.3.1 Patientenberichteter Rückenschmerz – RCT

Tabelle 4-37: Operationalisierung von patientenberichtetem Rückenschmerz

Studie	Operationalisierung
SELECT- AXIS 1	<p>Der patientenberichtete Rückenschmerz wird anhand des zweiten Items des BASDAI bewertet. Der Gesamtscore ergibt sich durch die Bewertung dieses Items auf einer NRS zwischen 0 und 10.</p> <p>Der patientenberichtete Rückenschmerz wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und zu Woche 14.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des patientenberichteten Rückenschmerzes von Baseline bis Woche 14 basierend auf dem FAS untersucht.</p> <p>Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.</p>
<p>BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; FAS: Full Analysis Set; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; MMRM: mixed model for repeated measures; NRS: numerical rating scale</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichteten Rückenschmerz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT- AXIS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der patientenberichtete Rückenschmerz anhand des zweiten Items des BASDAI ist ein geeignetes Messinstrument, um die Rückenschmerzen als ein Leitsymptom der AS zu beschreiben und wird vom Patienten mittels einer NRS selbst eingeschätzt.

Die Auswertung des patientenberichteten Rückenschmerzes erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse sind nicht erhöht (7,5 % im Upadacitinib-Arm, 8,5 % im Placebo-Arm). Die Rücklaufquoten zu Woche 14 lagen in beiden Behandlungsarmen bei über 92 %. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, die auf eine Verzerrung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt patientenberichteter Rückenschmerz für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für patientenberichteten Rückenschmerz aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Upadacitinib n/N (%)</b>	<b>Placebo n/N (%)</b>
Baseline	92/93 (98,9)	94/94 (100)
Woche 2	91/93 (97,8)	90/94 (95,7)
Woche 4	88/93 (94,6)	93/94 (98,9)
Woche 8	89/93 (95,7)	91/94 (96,8)
Woche 12	89/93 (95,7)	89/94 (94,7)
Woche 14	87/93 (93,5)	87/94 (92,6)
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des patientenberichteten Rückenschmerzes aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 14</b>									
Rückenschmerz	86	7,2 (k. A.)	3,9 (k. A.)	-3,31 [-3,79; -2,84]	86	7,3 (k. A.)	5,6 (k. A.)	-1,59 [-2,07; -1,12]	-1,72 [-2,38; -1,07] p < 0,001
Population: Full Analysis Set Stratifizierung: Screening hsCRP Mittelwertdifferenzen basieren auf MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse (Patienten ohne Wert nach Baseline werden aus der Analyse ausgeschlossen, da auf Basis des Baselinewertes keine Imputation durchgeführt wird); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline									

Zu Woche 14 zeigen sich positive Effekte zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich des patientenberichteten Rückenschmerzes. Der Unterschied zwischen Upadacitinib und Placebo ist statistisch signifikant zugunsten von Upadacitinib (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -1,72 [-2,38; -1,07]; p < 0,001).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.4 Funktion

##### 4.3.1.3.1.4.1 BASFI – RCT

Tabelle 4-41: Operationalisierung von BASFI

Studie	Operationalisierung
SELECT- AXIS 1	<p>Der BASFI setzt sich zusammen aus 10 Items zu alltäglichen Aktivitäten, die auf einer Skala von 0 (einfach) bis 10 (unmöglich) hinsichtlich des Schweregrads durch den Patienten bewertet werden. Der Gesamtscore des BASFI ergibt sich aus dem Mittelwert der Antworten auf die 10 Items und nimmt somit Werte zwischen 0 und 10 an.</p> <p>Der BASFI wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und zu Woche 14.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des BASFI von Baseline bis Woche 14 basierend auf dem FAS untersucht.</p> <p>Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.</p>
<p>BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; FAS: Full Analysis Set; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; MMRM: mixed model for repeated measures</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BASFI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adequate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT- AXIS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der BASFI ist ein validiertes Messinstrument spezifisch für AS-Patienten und wurde entwickelt, um die körperliche Funktionsfähigkeit zu erfassen. Der Fragebogen zum BASFI wird vom Patienten selbst ausgefüllt.

Die Auswertung des BASFI erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse sind nicht erhöht (7,5 % im Upadacitinib-Arm, 8,5 % im Placebo-Arm). Die Rücklaufquoten zu Woche 14 lagen in beiden Behandlungsarmen bei über 92 %. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, die auf eine Verzerrung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BASFI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für BASFI aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Upadacitinib n/N (%)</b>	<b>Placebo n/N (%)</b>
Baseline	91/93 (97,8)	94/94 (100)
Woche 2	89/93 (95,7)	90/94 (95,7)
Woche 4	87/93 (93,5)	93/94 (98,9)
Woche 8	89/93 (95,7)	91/94 (96,8)
Woche 12	89/93 (95,7)	89/94 (94,7)
Woche 14	87/93 (93,5)	87/94 (92,6)

BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des BASFI aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 14</b>									
BASFI	86	5,4 (k. A.)	3,1 (k. A.)	-2,29 [-2,73; -1,85]	86	5,6 (k. A.)	4,2 (k. A.)	-1,30 [-1,74; -0,86]	-1,00 [-1,60; -0,39] p = 0,001
Population: Full Analysis Set Stratifizierung: Screening hsCRP Mittelwertdifferenzen basieren auf MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse (Patienten ohne Wert nach Baseline werden aus der Analyse ausgeschlossen, da auf Basis des Baselinewertes keine Imputation durchgeführt wird); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline									

Zu Woche 14 zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich der Funktion gemessen anhand des BASFI. Dabei wird statistische Signifikanz zugunsten von Upadacitinib (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -1,00 [-1,60; -0,39]; p = 0,001) erreicht.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

**4.3.1.3.1.4.2 BASMI – RCT**

Tabelle 4-45: Operationalisierung von BASMI

Studie	Operationalisierung
SELECT- AXIS 1	<p>Der BASMI setzt sich zusammen aus 5 Items, in welchen die Beweglichkeit des axialen Skeletts bewertet wird. Der Gesamtscore des BASMI ergibt sich aus dem Mittelwert der Antworten auf die 10 Items und nimmt somit Werte zwischen 0 und 10 an.</p> <p>Der BASMI wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline und zu Woche 14.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des BASMI von Baseline bis Woche 14 basierend auf dem FAS untersucht.</p> <p>Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.</p>
<p>BASMI: Bath ankylosing spondylitis metrology index; FAS: Full Analysis Set; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; MMRM: mixed model for repeated measures</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BASMI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT- AXIS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>BASMI: Bath ankylosing spondylitis metrology index; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der BASMI ist ein Maß für die Beweglichkeit des axialen Skeletts und berechnet sich als Mittelwert über fünf Komponenten, die die Mobilität der Wirbelsäule erfassen.

Die Auswertung des BASMI erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der

Analyse sind nicht erhöht (4,3 % im Upadacitinib-Arm, 5,3 % im Placebo-Arm). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, die auf eine Verzerrung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BASMI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des BASMI aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 14</b>									
BASMI	89	k. A.	k. A.	-0,37 [-0,52; -0,22]	89	k. A.	k. A.	-0,14 [-0,29; 0,01]	-0,23 [-0,43; -0,03] p = 0,028
Population: Full Analysis Set Stratifizierung: Screening hsCRP Mittelwertdifferenzen basieren auf MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. BASMI: Bath ankylosing spondylitis metrology index; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse (Patienten ohne Wert nach Baseline werden aus der Analyse ausgeschlossen, da auf Basis des Baselinewertes keine Imputation durchgeführt wird); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline									

Zu Woche 14 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit gemessen anhand des BASMI. Unter der Behandlung mit Upadacitinib nahm der BASMI im Mittel stärker ab als unter Placebo (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,23 [-0,43; -0,03]; p = 0,028).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### **4.3.1.3.1.5 Entzündung**

##### **4.3.1.3.1.5.1 SPARCC MRI Spine – RCT**

Tabelle 4-48: Operationalisierung von SPARCC MRI Spine

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
SELECT- AXIS 1	<p>Der SPARCC MRI Spine setzt sich zusammen aus einer dichotomen Bewertung zu dem Vorhandensein, der Tiefe und der Intensität von Knochenmarködem-Läsionen der Wirbelsäule zu den 6 am schwersten betroffenen DVUs. Der Gesamtscore nimmt Werte bis 108 an.</p> <p>Der SPARCC MRI Spine wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline und zu Woche 14.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des SPARCC MRI Spine von Baseline bis Woche 14 basierend auf der SPARCC MRI assessment population untersucht.</p> <p>Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.</p>
<p>DVU: discovertebrale Einheit; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; MMRM: mixed model for repeated measures; MRI: magnetic resonance imaging; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SPARCC MRI Spine in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-AXIS 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
MRI: magnetic resonance imaging; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der SPARCC MRI Spine berechnet sich aus einer dichotomen Bewertung zu dem Vorhandensein, der Tiefe und der Intensität von Knochenmarködem-Läsionen der Wirbelsäule und ist ein validiertes Messinstrument, um die Krankheitsaktivität anhand von Entzündungen in der Wirbelsäule zu erfassen.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet. Die Anteile fehlender Werte bezogen auf die SPARCC MRI assessment population (84 Upadacitinib-Patienten und 81 Placebo-Patienten) in der Analyse sind erhöht (19,0 % im Upadacitinib-Arm, 25,9 % im Placebo-Arm), entsprechend wird nicht von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die auf eine Verzerrung hindeuten. Aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SPARCC MRI Spine für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des SPARCC MRI Spine aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 14</b>									
SPARCC MRI Spine	68	k. A.	k. A.	-6,93 [-8,58; -5,28]	60	k. A.	k. A.	-0,22 [-2,01; 1,57]	-6,71 [-9,01; -4,41] p < 0,001
Population SPARCC MRI assessment population Stratifizierung: Screening hsCRP Mittelwertdifferenzen basieren auf MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MRI: magnetic resonance imaging; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse (Patienten ohne Wert nach Baseline werden aus der Analyse ausgeschlossen, da auf Basis des Baselinewertes keine Imputation durchgeführt wird); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline									

Zu Woche 14 zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich der Entzündung gemessen anhand des SPARCC MRI Spine. Dabei wird eine statistische Signifikanz zugunsten von Upadacitinib erreicht (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -6,71 [-9,01; -4,41]; p < 0,001).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

**4.3.1.3.1.5.2 MASES – RCT**

Tabelle 4-51: Operationalisierung von MASES

Studie	Operationalisierung
SELECT- AXIS 1	<p>Der MASES bewertet die Abwesenheit (0) oder das Vorliegen (1) einer Enthesitis an 13 verschiedenen Stellen im Körper. Der Score ergibt sich durch Aufsummieren und nimmt Werte zwischen 0 und 13 an.</p> <p>Der MASES wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline, Woche 4, Woche 8 und zu Woche 14.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des MASES im Vergleich von Baseline bis Woche 14 basierend auf dem FAS, eingeschränkt auf Patienten mit Enthesitis zu Baseline, untersucht.</p> <p>Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.</p>
FAS: Full Analysis Set; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; MASES: Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score; MMRM: mixed model for repeated measures	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MASES in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT- AXIS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; MASES: Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der MASES ist ein Maß für die Entzündungen der Sehnenansätze (Enthesitis) bei Patienten mit AS, wobei höhere Werte für eine stärkere Ausbreitung der Enthesitis stehen.

Die Auswertung des MASES erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse bezogen auf die Patienten mit Enthesitis zu Baseline (54 Upadacitinib-Patienten und 55 Placebo-Patienten) sind nicht erhöht (7,4 % im Upadacitinib-Arm, 7,3 % im Placebo-Arm). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, die auf eine Verzerrung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt MASES für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des MASES aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 14</b>									
MASES	50	3,9 (k. A.)	1,4 (k.A.)	-2,25 [-2,86; -1,64]	51	3,6 (k. A.)	2,1 (k. A)	-1,41 [-2,02; -0,80]	-0,84 [-1,68; -0,00] p = 0,049
Population Full Analysis Set, Patienten mit Enthesitis zu Baseline Stratifizierung: Screening hsCRP Mittelwertdifferenzen basieren auf MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MASES: Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse (Patienten ohne Wert nach Baseline werden aus der Analyse ausgeschlossen, da auf Basis des Baselinewertes keine Imputation durchgeführt wird); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline									

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigten sich positive Effekte der Behandlung gegenüber Placebo hinsichtlich der Entzündung der Sehnenansätze gemessen anhand des MASES. Der Unterschied zwischen den Behandlungen zu Woche 14 ist statistisch signifikant zugunsten von Upadacitinib (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,84 [-1,68; -0,00]; p < 0,049).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

##### 4.3.1.3.1.6.1 ASQoL – RCT

Tabelle 4-54: Operationalisierung von ASQoL

Studie	Operationalisierung
SELECT- AXIS 1	<p>Der ASQoL besteht aus 18 Items, die je mit 0 oder 1 vom Patienten selbst bewertet werden. Der Gesamtscore des ASQoL ist ein Summenscore über die bewerteten Items und nimmt Werte von 0 bis 18 an, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität beschreiben. Für eine valide Berechnung des Gesamtscores müssen mindestens 15 Items des ASQoL bewertet werden.</p> <p>Der ASQoL wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: Baseline, Woche 4, Woche 8 und zu Woche 14.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des ASQoL im Vergleich zu Baseline bis Woche 14 basierend auf dem FAS untersucht.</p> <p>Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.</p>
ASQoL: Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis; FAS: Full Analysis Set; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; MMRM: mixed model for repeated measures	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ASQoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-AXIS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASQoL: Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis; ITT: Intention-to-treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der ASQoL ist ein vom Patienten auszufüllender Fragebogen, der den Einfluss der AS-Erkrankung auf die Lebensqualität erfasst.

Die Auswertung des ASQoL erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse sind nicht erhöht (5,4 % im Upadacitinib-Arm, 6,4 % im Placebo-Arm). Die Rücklaufquoten zu Woche 14 liegen in beiden Behandlungsarmen bei über 94 %. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, die auf eine Verzerrung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ASQoL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für ASQoL aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Placebo n/N (%)
Baseline	91/93 (97,8)	94/94 (100)
Woche 4	90/93 (96,8)	93/94 (98,9)
Woche 8	89/93 (95,7)	91/94 (96,8)
Woche 14	89/93 (95,7)	89/94 (94,7)
ASQoL: Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des ASQoL aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 14</b>									
ASQoL	88	9,9 (k. A.)	5,6 (k. A.)	-4,20 [-5,12; -3,29]	88	10,3 (k. A.)	7,4 (k. A.)	-2,67 [-3,58; -1,75]	-1,54 [-2,78; -0,3] p = 0,016
Population Full Analysis Set Stratifizierung: Screening hsCRP Mittelwertdifferenzen basieren auf MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. ASQoL: Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse (Patienten ohne Wert nach Baseline werden aus der Analyse ausgeschlossen, da auf Basis des Baselinewertes keine Imputation durchgeführt wird); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline									

Zu Woche 14 zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des ASQoL. Dabei wird eine statistische Signifikanz zugunsten von Upadacitinib erreicht (MWD [95 %-KI]; p-Wert: - 1,54 [-2,78; -0,3]; p = 0,016).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

**4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit – RCT**

Tabelle 4-58: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
SELECT- AXIS 1	<p>Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die Gesamtraten für folgende UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle UE</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> <li>• UE von speziellem Interesse</li> <li>• UE in <math>\geq 5\%</math> der Patienten in einem Behandlungsarm</li> </ul> <p>Im Prüfplan präspezifizierte UE von speziellem Interesse waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende Infektionen (CMQ: Infektion eingeschränkt auf SUE)</li> <li>• Opportunistische Infektion (CMQ: opportunistische Infektion ohne Herpes Zoster und Tuberkulose)</li> <li>• Mögliche Malignität (SMQ (eng): Malignität) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Malignität (SMQ (eng): maligne Tumoren)</li> <li>○ Nicht melanomer Hautkrebs (NMSC) (SMQ (eng): Hautkrebs ohne CMQ Melanom)</li> <li>○ Malignität nicht NMSC (maligne Tumore ohne NMSC)</li> <li>○ Lymphome (SMQ (weit): maligne Lymphome)</li> </ul> </li> <li>• Hepatische Störung (SMQ (eng): Wirkstoff abhängige hepatische Störung)</li> <li>• Gastrointestinale Perforation (basierend auf bewerteten Ereignissen)</li> <li>• Anämie (CMQ: nicht hämolytische und nicht aplastische Anämien)</li> <li>• Neutropenie (CMQ: hämatologische Toxizität – Neutropenie)</li> <li>• Lymphopenie (CMQ: hämatologische Toxizität – Lymphopenie)</li> <li>• Herpes Zoster (CMQ: Herpes Zoster)</li> <li>• Erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK) (PT)</li> <li>• Nierendysfunktion (SMQ (eng): akutes Nierenversagen)</li> <li>• Aktive/latente Tuberkulose (CMQ: aktive Tuberkulose)</li> <li>• Bewertete kardiovaskuläre Ereignisse</li> <li>• Bewertete venöse thromboembolische Ereignisse</li> </ul> <p>UE wurden von Behandlungsbeginn bis Behandlungsende zuzüglich einer Nachbeobachtungsdauer von 30 Tagen erfasst.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE zu Woche 14 dargestellt. Die Analyse der UE basierte auf dem Safety Analysis Set. Dieses umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>CMQ: company MedDRA query; CPK: Kreatinphosphokinase; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; NMSC: nicht melanomer Hautkrebs; PT: preferred term; SMQ: standardized MedDRA query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT-AXIS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung von UE gemäß good clinical practice (GCP)-Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

Die Prüffärzte und Patienten waren in der Studie SELECT-AXIS 1 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt UE daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
UE	58/93 (62,4)	52/94 (55,3)
SUE	1/93 (1,1)	1/94 (1,1)
UE, die zum Therapieabbruch führten	2/93 (2,2)	3/94 (3,2)
UE, die zum Tod führten	0/93(0)	0/94 (0)

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
UE bei $\geq 5$ % in einem Behandlungsarm		
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht <sup>a</sup>	8/93 (8,6)	2/94 (2,1)
Diarrhö <sup>a</sup>	5/93 (5,4)	5/94 (5,3)
Nasopharyngitis <sup>a</sup>	5/93 (5,4)	4/94 (4,3)
Kopfschmerzen <sup>a</sup>	5/93 (5,4)	2/94 (2,1)
Übelkeit <sup>a</sup>	1/93 (1,1)	5/94 (5,3)
a: nach PT Population: Safety Analysis Set N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; PT: preferred term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Gesamtrate jeglicher UE war höher im Upadacitinib- als im Placebo-Arm (ca. 62 % versus ca. 55 %). UE mit Therapieabbruch waren vergleichbar häufig in beiden Gruppen aufgetreten (2,2 % der Patienten unter Upadacitinib-Therapie und 3,2 % der Patienten im Placebo-Arm). Ebenso lag die Anzahl schwerwiegender UE in beiden Armen bei 1,1 %. Es sind keine Todesfälle aufgetreten. Ereignisse, die in einem Arm mit mehr als 5 % der Patienten auftraten, waren erhöhte Kreatinphosphokinase, Diarrhö, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Raten waren in beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar.

Das am häufigsten unter Upadacitinib berichtete UE stellt die Erhöhung des Laborparameters CPK dar (8,6 % der Patienten im Upadacitinib-Arm zeigten einen erhöhten CPK-Wert; im Placebo-Arm fand sich bei 2,1 % der Patienten ein erhöhter Wert im Blut). Alle Patienten mit erhöhtem CPK-Wert waren asymptomatisch mit  $< 4,0 \times$  ULN (Ausnahme war ein Patient mit erhöhtem CPK-Wert im Placebo-Arm, dieser zeigte Muskelschmerzen und einen erhöhten Wert von  $4,3 \times$  ULN). Zudem waren die meisten Erhöhungen des CPK-Wertes reversibel, auch ohne Unterbrechung der Studienmedikation (dies war der Fall bei 6 von 8 Ereignissen im Upadacitinib-Arm und bei 1 von 2 Ereignissen im Placebo-Arm).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT SELECT-AXIS 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Infektion <sup>a</sup>	19/93 (20,4)	26/94 (27,7)

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Hepatische Störung	5/93 (5,4)	2/93 (2,1)
erhöhte Kreatinphosphokinase	8/93 (8,6)	2/94 (2,1)
opportunistische Infektion	1/93 (1,1)	0/94 (0)
Neutropenie	1/93 (1,1)	0/94 (0)

a: Das präspezifizierte UESI schwerwiegende Infektionen trat bei keinem Patienten auf. Allerdings wurde im CSR zusätzlich das Auftreten aller Infektionen als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse berichtet und entsprechend hier ergänzend dargestellt.

Population: Safety Analysis Set

Es werden nur UESI berichtet, die bei mindestens einem Patienten im Verlauf der Studie aufgetreten sind.

CSR: clinical study report; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis;  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Insgesamt sind die bis zum Analysezeitpunkt erfassten UESI überwiegend der Kategorie Infektionen zuzuordnen. Unter der Behandlung mit Placebo traten insgesamt mehr Infektionen auf als unter der Behandlung mit Upadacitinib. Die Gesamtrate der Infektionen aller Schweregrade war nicht als UESI präspezifiziert, wird hier aufgrund der erfassten Häufigkeiten ergänzend dargestellt. Die UESI sind ausschließlich mild und moderat, es sind keine schwerwiegenden UESI aufgetreten. Insbesondere wurden keine schwerwiegenden Infektionen, Herpes Zoster, VTE, MACE oder Malignitäten berichtet. Weitere UESI wurden in geringer Anzahl dokumentiert.

Der Anteil der Patienten mit UE war im Allgemeinen ähnlich in den Upadacitinib- und Placebo-Gruppen. Insgesamt werden die beschriebenen Unterschiede als geringfügig eingestuft. Das Sicherheitsprofil von Upadacitinib entspricht dem bekannten und gut charakterisierten Sicherheitsprofil von Upadacitinib ohne neue unerwartete UE.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Da keine direkt oder indirekt vergleichende Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel und einer ZVT vorliegt, werden im vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt; 0,001</b>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k. A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Upadacitinib in bDMARD-naiven AS-Patienten wurden anhand der Studie SELECT-AXIS 1 dargestellt.

<b>Studie</b>	<b>Quelle</b>
SELECT-AXIS 1 (M16-098)	Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplans (90) Studienpublikationen (94, 95) Studienregistereinträge (91-93)

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Upadacitinib wurden zwei Fragestellungen formuliert. Für Fragestellung 1 (erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben) liegt eine Studie zur Bewertung des medizinischen Nutzens vor. Diese Studie entspricht aufgrund der Studienlänge und des fehlenden Vergleichs mit einer ZVT jedoch nicht den G-BA-Anforderungen und wird nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Im Dossier wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Upadacitinib in bDMARD-naiven AS-Patienten anhand der SELECT-AXIS 1 dargestellt. Für Fragestellung 2 (erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben; Tabelle 4-1) liegt keine relevante Studie vor.

#### **Fragestellung 1 (erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben)**

##### *Evidenzstufe*

Die vorliegende Studie SELECT-AXIS 1 (M16-098) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfo des G-BA). Die Studienpopulation entspricht der Fragestellung 1.

##### *Studienqualität*

Die Studie SELECT-AXIS 1 wurde bei erwachsenen Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, durchgeführt.

Insgesamt wurden 187 Patienten in der Studie SELECT-AXIS 1 mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib: N = 93; Placebo: N = 94). Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein IRT, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach hsCRP-Level an Screening und geografischer Region. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte bewertungsrelevante erste Studienperiode (mindestens 14 Wochen bzw. bis alle Patienten die erste Studienperiode abgeschlossen hatten) verblindet. Endpunkte wurden gemäß dem SAP berichtet, daher kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT-AXIS 1 als niedrig bewertet.

Die Dauer der Studie beträgt in der ersten Periode 14 Wochen und wird in der zweiten Periode bis zum Studienende (mindestens 90 Wochen) fortgesetzt. Die erste Periode der Studie ist abgeschlossen, die zweite Periode ist noch laufend. Patienten und Behandler werden gemäß Studienprotokoll entblindet, nachdem alle Patienten die erste Periode abgeschlossen haben.

Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, dass Patienten, die unzureichend auf die Therapie ansprechen (kein ASAS20-Ansprechen zu Woche 24 an zwei aufeinanderfolgenden Visiten), die Studienmedikation abbrechen. Zu Woche 14 (Ende Periode 1) wurden Patienten, die zu Placebo randomisiert waren, auf eine Behandlung mit Upadacitinib umgestellt.

#### ***Validität der herangezogenen Endpunkte***

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels validierter und krankheitsspezifischer Instrumente erhoben und gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Vorgehensweise ausgewertet (ITT-Prinzip).

Sofern der Anteil fehlender Werte, bezogen auf die relevante Analysepopulation, geringer als 10 % ist und in beiden Armen vergleichbare Anteile an fehlenden Werten vorliegen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Im vorliegenden Dossier wird Woche 14 als Analysezeitpunkt dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt war die Studie SELECT-AXIS 1 placebokontrolliert. Ein Behandlungswechsel war innerhalb dieses Zeitraums nicht vorgesehen. Für die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Für die Beurteilung aller Endpunkte wird aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs zur ZVT kein Zusatznutzen beansprucht.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

### **Hintergrund**

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Die AS stellt eine facettenreiche Erkrankung dar und kann das Achsenskelett, periphere Gelenken, Enthesen und extraartikuläre Domänen betreffen. Im Vordergrund des Krankheitsgeschehens stehen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen des Achsenskeletts, was zu Einschränkungen der Lebensqualität und des sozialen Lebens führt. Für viele Patienten mit AS sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von NSAIDs und bDMARDs (TNF- und IL-17-Inhibitoren) die Therapieziele einer niedrigen Krankheitsaktivität und besonders einer anhaltenden Remission nach wie vor nicht zu erreichen(16). Somit besteht weiterhin ein hoher Bedarf an Therapieoptionen mit neuen Wirkmechanismen bei der AS. Upadacitinib ist der einzige zugelassene JAK-Inhibitor zur Behandlung der AS bei erwachsenen Patienten, dessen Wirksamkeit und Sicherheit in der Phase-II/III Studie SELECT-AXIS 1 untersucht wurde.

### **Fragestellungen und Populationen in der Indikation AS**

Basierend auf der von der Europäischen Kommission zugelassenen Indikation für Upadacitinib wird für die vorliegende frühe Nutzenbewertung in folgende Populationen aufgeteilt (Tabelle 4-75).

Tabelle 4-75: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
<b>Gesamtpopulation</b>			
erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben			
<b>Population A</b>			
1	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naive Patienten)	Upadacitinib	TNF-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)
<b>Population B</b>			
2	erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	Upadacitinib	der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)
AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Für die beiden AS-Populationen wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT identifiziert. Es liegen zudem keine Studien zu Upadacitinib vor, die für einen adjustierten oder historischen indirekten Vergleich zur ZVT geeignet sind. AbbVie verzichtet daher auf die Durchführung von indirekten Vergleichen und beansprucht keinen Zusatznutzen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib für Population A (bDMARD-naive Patienten) wurde in der placebokontrollierten Studie SELECT-AXIS 1 untersucht und die Ergebnisse sind im vorliegenden Nutzendossier ergänzend dargestellt.

Für Population B (bDMARD-erfahrene Patienten) liegt keine relevante Studie vor.

### Medizinischer Nutzen von Upadacitinib – Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die vorliegende Studie SELECT-AXIS 1 (M16-098), ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie. Die EMA hat bereits im Zulassungsprozess ein positives Nutzen-Risikoverhältnis für eine Upadacitinib-Behandlung in der Indikation AS festgestellt. Die Studienpopulation entspricht der Fragestellung 1 (bDMARD-naive Patienten). Da keine Daten im Vergleich zur ZVT vorliegen, werden die

Ergebnisse der Studie SELECT-AXIS 1 ergänzend dargestellt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib zu beschreiben.

In der Studie SELECT-AXIS 1 wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität (Krankheitsaktivität, Schmerz, Funktion und Entzündung), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben.

Die AS manifestiert sich in Knochen und Gelenken der unteren Wirbelsäule wie auch der Verbindung zum Becken (Iliosakralgelenk) sowie benachbarten Weichteilen, wie z. B. Sehnen und Bänder (3, 4). Patienten mit AS leiden unter chronischen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen des Achsenskeletts, was zu Einschränkungen der Lebensqualität und des sozialen Lebens führt (3).

Das primäre Ziel sowohl der ASAS/EULAR- als auch der deutschen S3-Leitlinie bei der Behandlung von Patienten mit AS ist die langfristige Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Therapie sollte darauf ausgerichtet sein, eine größtmögliche Schmerzreduktion zu erreichen und gleichzeitig den Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit, die Reduktion der Steifigkeit, die Verhinderung struktureller Läsionen und den Erhalt der Erwerbsfähigkeit zu gewährleisten (3, 5). Dabei nimmt die Reduktion der Krankheitsaktivität, gemessen anhand stringenter Endpunkte wie z. B. ASDAS niedrige Krankheitsaktivität, eine zentrale Rolle in der Behandlung von Patienten mit AS ein (3). Die deutsche S3-Leitlinie definiert die Remission als das Erreichen einer partiellen Remission gemäß ASAS-Kriterien oder als das Erreichen einer ASDAS inaktive Erkrankung.

### ***Krankheitsaktivität***

Wie oben beschrieben ist das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität bzw. Remission ein zentrales Therapieziel (5). Das ASAS-Ansprechen, der ASDAS und der BASDAI bilden in der Studie SELECT-AXIS 1 die Krankheitsaktivität ab. Hier konnte durchweg eine stringente Kontrolle der Krankheitssymptomatik durch Upadacitinib im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. Eine statistisch signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität konnte auch schon nach zwei Wochen anhand des ASAS40-Ansprechens gezeigt werden (90, 94, 95). Besonders deutlich zeigten sich die positiven Effekte zur Krankheitsaktivität auch durch den signifikant höheren Anteil der Patienten, die eine Remission (ASAS-PR; ASDAS inaktive Erkrankung (ASDAS < 1,3)) oder niedrige Krankheitsaktivität (ASDAS  $\geq 1,3$  und < 2,1) unter Upadacitinib erreichen.

### ***Schmerzen***

Bei Patienten mit AS stehen neben Bewegungseinschränkungen des Achsenskeletts insbesondere Schmerzen im Vordergrund, weshalb die Schmerzreduktion eines der wichtigsten Therapieziele ist (3). Unter einer Upadacitinib-Behandlung konnte eine deutliche Verbesserung der patientenberichteten Rückenschmerzen (gemäß BASDAI-Item 2) erreicht werden. Diese Schmerzreduktion kann bereits nach zwei Wochen beobachtet werden (90, 94, 95). Neben den hier dargestellten Daten zum patientenberichteten Rückenschmerz gemäß BASDAI-Item 2, wurde gezeigt, dass die Einnahme von Upadacitinib über alle Schmerzdomänen (axialer, peripherer und nächtlicher Schmerz; erhoben mit dem BASDAI-Item 3 bzw. einer

patientenberichteten NRS zum nächtlichen Rückenschmerz) hinweg zu einer signifikanten und sehr schnellen Verbesserung führt (90, 95).

### ***Funktion***

Neben den Rückenschmerzen ist die zunehmende Steifheit der Wirbelsäule, die zu einer mitunter dramatischen und bewegungseinschränkenden Veränderung der Körperhaltung führen kann, für Patienten mit AS von zentraler Bedeutung (3). In der Studie SELECT-AXIS 1 wurde die Funktion anhand des BASFI und des BASMI beurteilt. Es konnten signifikante Verbesserungen der Funktionseinschränkungen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden.

### ***Entzündung***

Entzündungen im Bereich der Wirbelsäule oder auch Enthesen können Schmerzen und/oder Schwellungen der peripheren und axialen Gelenke sowie der gelenknahen Strukturen verursachen und erheblich zur Krankheitslast beitragen (78, 79). Die Ausprägung der Entzündung der Wirbelsäule wurde in der Studie SELECT-AXIS 1 über den SPARCC MRI Spine erhoben, das Ausmaß der Enthesitis wurde durch den MASES bestimmt. Auch in diesen bedeutenden Krankheitsmanifestationen zeigte eine Upadacitinib-Therapie eine signifikante Verbesserung der akuten Entzündung gegenüber Placebo.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Als Behandlungsziel wird von AS-Patienten neben der Eliminierung oder Reduktion der Schmerzen die Verbesserung der Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität genannt (58). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Zulassungsstudie mittels des Fragebogens zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis (ASQoL) erhoben, es konnte auch hier eine signifikante Verbesserung durch die Upadacitinib-Behandlung gezeigt werden.

### ***Verträglichkeit***

Das Auftreten jeglicher unerwünschter Ereignisse in der Studie SELECT-AXIS 1 war vergleichbar unter Upadacitinib und Placebo. In der Studie SELECT-AXIS 1 wurden zudem keine schwerwiegenden Infektionen, Infektionen mit dem Herpes Zoster Virus, Malignitäten, MACE, VTE und Todesfälle berichtet (95). Soweit entsprechen die Daten zur Verträglichkeit von Upadacitinib dem gut charakterisierten und konsistenten Sicherheitsprofil in der RA, es wurden keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse detektiert (97-100).

## **Schlussfolgerung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Upadacitinib**

Für viele Patienten mit AS sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von NSAIDs und bDMARDs (TNF- und IL-17-Inhibitoren) die Therapieziele einer niedrigen Krankheitsaktivität und besonders einer anhaltenden Remission nach wie vor nicht zu erreichen. Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen. Upadacitinib ist neben dem guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil auch aufgrund des neuen Wirkmechanismus und der oralen Gabe eine Bereicherung für die Therapielandschaft.

In der Gesamtschau konnten in der pivotalen Zulassungsstudie SELECT-AXIS 1 in den Wirksamkeitsendpunkten zur Krankheitsaktivität, zu Schmerzen/Rückenschmerzen, zur körperlichen Funktionsfähigkeit und zur Entzündung deutliche Vorteile einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Placebo bei bDMARD-naiven AS-Patienten gezeigt werden. Dies lässt auf eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität sowie eine schnelle Schmerzreduktion bei vielen Patienten schließen und trägt zum Erreichen des primären Therapieziels der deutschen S3-Leitlinie, der langfristigen Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse war bei Upadacitinib und Placebo ähnlich. Im Vergleich zur bereits zugelassenen Indikation der RA wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen detektiert und das Gesamtsicherheitsprofil von Upadacitinib ist über die drei zugelassenen Indikationen RA, PsA und AS konsistent und gut charakterisiert.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Population A: erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naive Patienten)	kein Zusatznutzen belegt
Population B: erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	kein Zusatznutzen belegt
AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum	

## **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Januar 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-186. 2018.
3. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen. *Z Rheumatol.* 2019;78(Suppl 1):3-64.
4. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019;7:22.
5. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91.
6. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):3-17.
7. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):6-16.
8. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1455-61.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf). [Zugriff am: 30.11.2020]
10. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1876-86.
11. Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(7):47.
12. AbbVie Inc. Statistical Analysis Plan M16-098. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis. 2018.
13. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.

14. van der Heijde D, Joshi A, Pangan AL, Chen N, Betts K, Mittal M, et al. ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(1):80-8.
15. Davis JC, Jr., Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):1050-7.
16. Baraliakos X, Berenbaum F, Favalli EG, Olivieri I, Ostendorf B, Poddubnyy D, et al. Challenges and Advances in Targeting Remission in Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(2):153-7.
17. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36(4):801-8.
18. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):700-6.
19. Sieper J, Rudwaleit M, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Myasoutova L, Park SH, et al. Partial remission in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in treatment with infliximab plus naproxen or naproxen alone: associations between partial remission and baseline disease characteristics. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(11):1946-53.
20. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2702-12.
21. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):582-91.
22. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1438-44.
23. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S47-58.
24. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):18-24.
25. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1811-8.

26. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):47-53.
27. Machado PM, Landewé R, Heijde DV. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1539-40.
28. Machado PM, Landewé RB, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1502-6.
29. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):2114-8.
30. Dougados M, van der Heijde D, Tsai WC, Saaibi D, Marshall L, Jones H, et al. Relationship between disease activity status or clinical response and patient-reported outcomes in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: 104-week results from the randomized controlled EMBARK study. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):4.
31. Machado P, van der Heijde D. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(4):339-45.
32. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Hermann KG, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1065-71.
33. van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Sieper J, Pedersen R, Szumski A, et al. Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(10):1894-905.
34. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
35. Zochling J, Sieper J, van der Heijde D, Braun J. Development of a core set of domains for data collection in cohorts of patients with ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol.* 2008;35(6):1079-82.
36. Rahman P, Jovaisas A, Bensen W, Olszynski W, Jaroszynska A, Baer P, et al. 70th Annual Meeting of the Canadian Rheumatology Association. Abstract 79 - Is the BASDAI Score Driven by Pain in Ankylosing Spondylitis Patients Treated with Anti-TNF? *J Rheumatol.* 2015;42:1263-351.
37. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, Grennan D, Goodacre L, Goodacre JA. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(10):1288-93.
38. Brionez TF, Assassi S, Reveille JD, Green C, Learch T, Diekman L, et al. Psychological correlates of self-reported disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010;37(4):829-34.

39. Durmus D, Sarisoy G, Alayli G, Kesmen H, Çetin E, Bilgici A, et al. Psychiatric symptoms in ankylosing spondylitis: their relationship with disease activity, functional capacity, pain and fatigue. *Compr Psychiatry*. 2015;62:170-7.
40. Huang JC, Qian BP, Qiu Y, Wang B, Yu Y, Zhu ZZ, et al. Quality of life and correlation with clinical and radiographic variables in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective case series study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):352.
41. Ozdemir O. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: relationships with spinal mobility, disease activity and functional status. *Rheumatol Int*. 2011;31(5):605-10.
42. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int*. 2005;25(8):612-8.
43. Waldner A, Cronstedt H, Stenström CH. The Swedish version of the Bath ankylosing spondylitis disease activity index. Reliability and validity. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1999;111:10-6.
44. Zhao LK, Liao ZT, Li CH, Li TW, Wu J, Lin Q, et al. Evaluation of quality of life using ASQoL questionnaire in patients with ankylosing spondylitis in a Chinese population. *Rheumatol Int*. 2007;27(7):605-11.
45. 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 – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_nAWG\\_D-343\\_TrG-15-10-2018.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_TrG-15-10-2018.pdf). [Zugriff am: 27.11.2020]
46. 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 (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5588/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-373\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5588/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.11.2020]
47. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(9):878-82.
48. Haywood KL, A MG, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Disease-specific, patient-assessed measures of health outcome in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1295-302.
49. Kwan YH, Tan JJ, Phang JK, Fong W, Lim KK, Koh HL, et al. Validity and reliability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein (ASDAS-CRP) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) in Singapore. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(12):2206-12.
50. Brandt J, Westhoff G, Rudwaleit M, Listing J, Zink A, Braun J, et al. [Adaption and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in Germany]. *Z Rheumatol*. 2003;62(3):264-73. Validierung einer deutschen Version des Fragebogens BASDAI zur Messung der Krankheitsaktivität bei ankylosierender Spondylitis.

51. Bönisch A, Ehlebracht-König I. [The BASDAI-D--an instrument to defining disease status in ankylosing spondylitis and related diseases]. *Z Rheumatol.* 2003;62(3):251-63. Der BASDAI-D--ein Fragebogen zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei Spondylitis ankylosans und verwandten Erkrankungen.
52. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):905-8.
53. van Tubergen A, Debats I, Ryser L, Londoño J, Burgos-Vargas R, Cardiel MH, et al. Use of a numerical rating scale as an answer modality in ankylosing spondylitis-specific questionnaires. *Arthritis Rheum.* 2002;47(3):242-8.
54. Magrey M, Ritchlin C. Measuring outcomes in ankylosing spondylitis: pearls and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(2):109-17.
55. Machado PM, Raychaudhuri SP. Disease activity measurements and monitoring in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):711-28.
56. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379-90.
57. Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(4):404-9.
58. Garrido-Cumbrera M, Poddubnyy D, Gossec L, Galvez-Ruiz D, Bundy C, Mahapatra R, et al. The European Map of Axial Spondyloarthritis: Capturing the Patient Perspective-an Analysis of 2846 Patients Across 13 Countries. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(5):19.
59. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.
60. Ruof J, Sangha O, Stucki G. [Evaluation of a German version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Dougados Functional Index (D-FI)]. *Z Rheumatol.* 1999;58(4):218-25. Evaluation einer deutschen Version des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) und Dougados Functional Index (D-FI).
61. Roussou E, Sultana S. The Bath Ankylosing Spondylitis Activity and Function Indices (BASDAI and BASFI) and their correlation with main symptoms experienced by patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(8):869-74.
62. Haibel H, Niewerth M, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J, et al. [Measurement of quality of life in patients with active ankylosing spondylitis being treated with infliximab-a comparison of SF-36 and SF-12]. *Z Rheumatol.* 2004;63(5):393-401. Messung der Lebensqualität unter Therapie mit Infliximab bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis. Ein Vergleich von SF-36 und SF-12.
63. Jones SD, Calin A, Steiner A. An update on the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional Indices (BASDAI, BASFI): excellent Cronbach's alpha scores. *J Rheumatol.* 1996;23(2):407.
64. Madsen OR, Rytter A, Hansen LB, Suetta C, Egsmose C. Reproducibility of the Bath Ankylosing Spondylitis Indices of disease activity (BASDAI), functional status (BASFI) and overall well-being (BAS-G) in anti-tumour necrosis factor-treated spondyloarthropathy patients. *Clin Rheumatol.* 2010;29(8):849-54.

65. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994;21(9):1694-8.
66. Poddubnyy D, Listing J, Haibel H, Knüppel S, Rudwaleit M, Sieper J. Functional relevance of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(4):703-11.
67. Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann KG, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1465-70.
68. Jauregui E, Conner-Spady B, Russell AS, Maksymowych WP. Clinimetric evaluation of the bath ankylosing spondylitis metrology index in a controlled trial of pamidronate therapy. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2422-8.
69. Madsen OR, Hansen LB, Rytter A, Suetta C, Egsmose C. The Bath metrology index as assessed by a trained and an untrained rater in patients with spondylarthropathy: a study of intra- and inter-rater agreements. *Clin Rheumatol.* 2009;28(1):35-40.
70. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, Hermann KG, Rudwaleit M, Østergaard M, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol.* 2007;34(4):862-70.
71. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SS, Krishnananthan R, Stone M, et al. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(4):502-9.
72. Maksymowych WP, Lambert RG, Brown LS, Pangan AL. Defining the Minimally Important Change for the SpondyloArthritis Research Consortium of Canada Spine and Sacroiliac Joint Magnetic Resonance Imaging Indices for Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2012;39(8):1666-74.
73. Hamdi W, Chelli-Bouaziz M, Ahmed MS, Ghannouchi MM, Kaffel D, Ladeb MF, et al. Correlations among clinical, radiographic, and sonographic scores for enthesitis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2011;78(3):270-4.
74. Zhang P, Yu K, Guo R, Shah S, Morelli JN, Runge VA, et al. Ankylosing spondylitis: correlations between clinical and MRI indices of sacroiliitis activity. *Clin Radiol.* 2015;70(1):62-6.
75. Zahiroglu Y, Ulus Y, Akyol Y, Tander B, Durmus D, Bilgici A, et al. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index in Turkish patients with ankylosing spondylitis: relationship with disease activity and quality of life. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(2):173-80.
76. Mease PJ, Van den Bosch F, Sieper J, Xia Y, Pangan AL, Song IH. Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis During Treatment with Adalimumab. *J Rheumatol.* 2017;44(5):599-608.
77. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):127-32.
78. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84.
79. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(12):731-41.

80. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, Buğdaycı DS, Cevik R, Birtane M, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res.* 2011;20(4):543-9.
81. Rezvani A, Bodur H, Ataman S, Kaya T, Buğdaycı DS, Demir SE, et al. Correlations among enthesitis, clinical, radiographic and quality of life parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2014;24(4):651-6.
82. Palominos PE, de Campos APB, Ribeiro SLE, Xavier RM, Xavier JW, de Oliveira FB, et al. Correlation of enthesitis indices with disease activity and function in axial and peripheral spondyloarthritis: a cross-sectional study comparing MASES, SPARCC and LEI. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):23.
83. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15013.
84. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(1):20-6.
85. Fallahi S, Jamshidi AR, Bidad K, Qorbani M, Mahmoudi M. Evaluating the reliability of Persian version of ankylosing spondylitis quality of life (ASQoL) questionnaire and related clinical and demographic parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2014;34(6):803-9.
86. Pham T, van der Heijde DM, Pouchot J, Guillemin F. Development and validation of the French ASQoL questionnaire. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(3):379-85.
87. Doward LC, McKenna SP, Meads DM, Twiss J, Revicki D, Wong RL, et al. Translation and validation of non-English versions of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:7.
88. Duruöz MT, Doward L, Turan Y, Cerrahoglu L, Yurtkuran M, Calis M, et al. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Rheumatol Int.* 2013;33(11):2717-22.
89. Jenks K, Treharne GJ, Garcia J, Stebbings S. The ankylosing spondylitis quality of life questionnaire: validation in a New Zealand cohort. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(4):361-6.
90. AbbVie Inc. Clinical Study Report - Interim - M16-098. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis. 2020.
91. ClinicalTrials.gov. NCT03178487 - Titel: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (SELECT Axis 1). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178487>. [Zugriff am: 01.12.2020]
92. EU-CTR. 2017-000431-14 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000431-14/DE>. [Zugriff am: 01.12.2020]
93. ICTRP. NCT03178487 - Titel: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (SELECT Axis 1). 2020. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178487>. [Zugriff am: 01.12.2020]
94. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Supplement to: Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active

- ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-17.
95. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-17.
  96. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Rinvoq. International non-proprietary name: upadacitinib. Procedure No. EMEA/H/C/004760/II/0005 - EMA/CHMP/505589/2020. Date: 10 December 2020.
  97. 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.
  98. 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.
  99. 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.
  100. Cohen SB, Vollenhoven Rv, Winthrop K, Zerbini C, Tanaka Y, Bessette L, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis*. 2020;0:1-8.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 30. November 2020	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp upadacitinib/	537
2	upadacitinib.mp.	549
3	(ABT494 or ABT-494 or ABT 494).mp.	109
4	rinvoq.mp.	14
5	1 or 2 or 3 or 4	561
6	exp ankylosing spondylitis/ or exp spondyloarthritis/	53.066
7	(spondyl* or anky* or as or discit* or diskit* or bechterew* or marie stru*).mp.	119.343
8	6 or 7	135.148
9	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.894.819
10	5 and 8 and 9	19

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 30. November 2020	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	upadacitinib.mp.	137
2	(ABT494 or ABT-494 or ABT 494).mp.	17
3	rinvoq.mp	6
4	1 or 2 or 3	141
5	exp Spondylitis, Ankylosing/ or exp Spondylarthropathies/	24.421
6	(spondyl* or anky* or as or discit* or diskit* or bechterew* or marie stru*).mp.	64.168
7	5 or 6	71.802
8	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	934.475
9	4 and 7 and 8	4

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Oktober 2020	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	upadacitinib.mp.	212
2	(ABT494 or ABT-494 or ABT 494).mp.	99
3	rinvoq.mp	0
4	1 or 2 or 3	241
5	exp Spondylitis, Ankylosing/ or exp Spondylarthropathies/	1.168
6	(spondyl* or anky* or as or discit* or diskit* or bechterew* or marie stru*).mp.	5.171
7	5 or 6	5.591
8	4 and 7	9

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov (CT.gov)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020
<b>Suchstrategie</b>	Upadacitinib OR ABT494 OR ABT 494 OR ABT-494 OR Rinvoq [Intervention]
<b>Treffer</b>	<b>46</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">http://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020
<b>Suchstrategie</b>	Upadacitinib OR ABT494 OR “ABT 494” OR ABT-494 OR Rinvoq
<b>Treffer</b>	<b>34</b>

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch">http://apps.who.int/trialsearch</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Upadacitinib OR ABT494 OR ABT 494 OR ABT-494 OR Rinvoq
<b>Treffer</b>	65

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine Volltexte gesichtet. Der Anhang entfällt daher.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
(1)	NCT01741493	A Study in Healthy Adults and Adult Subjects With Rheumatoid Arthritis to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics After Multiple Doses of ABT-494. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741493</a>	A1 Patientenpopulation
(2)	NCT01960855	A Study Investigating the Efficacy and Safety of ABT-494 Given With Methotrexate in Subjects With Rheumatoid Arthritis Who Failed Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Biologic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960855</a>	A1 Patientenpopulation
(3)	NCT02049138	An Open-label Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Rheumatoid Arthritis Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049138</a>	A1 Patientenpopulation
(4)	NCT02066389	A Study Investigating the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) Given With Methotrexate (MTX) in Adults With Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to MTX Alone. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066389">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066389</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(5)	NCT02365649	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Immunomodulators or Anti-TNF Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365649</a>	A1 Patientenpopulation
(6)	NCT02629159	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Adults With Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629159</a>	A1 Patientenpopulation
(7)	NCT02675426	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response to csDMARDs Alone. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675426">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675426</a>	A1 Patientenpopulation
(8)	NCT02706847	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) With an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706847</a>	A1 Patientenpopulation
(9)	NCT02706873	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have Not Previously Taken Methotrexate. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706873</a>	A1 Patientenpopulation
(10)	NCT02706951	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have an Inadequate Response to MTX (SELECT-MONOTHERAPY). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706951</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(11)	NCT02720523	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and Have an Inadequate Response to csDMARDs. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02720523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02720523</a>	A1 Patientenpopulation
(12)	NCT02782663	A Study to Evaluate the Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Administration of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782663</a>	A1 Patientenpopulation
(13)	NCT02819635	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819635</a>	A1 Patientenpopulation
(14)	NCT02925117	A Study to Evaluate ABT-494 (Upadacitinib) in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925117</a>	A1 Patientenpopulation
(15)	NCT02955212	A Study With Upadacitinib (ABT-494) in Subjects From China and Selected Countries With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955212">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955212</a>	A1 Patientenpopulation
(16)	NCT03006068	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Ulcerative Colitis (UC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006068</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(17)	NCT03086343	A Phase 3 Study to Compare Upadacitinib to Abatacept in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease- Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086343">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086343</a>	A1 Patientenpopulation
(18)	NCT03104374	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104374</a>	A1 Patientenpopulation
(19)	NCT03104400	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104400">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104400</a>	A1 Patientenpopulation
(20)	NCT03178487	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis ( SELECT Axis 1 ). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178487">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178487</a>	A3 Vergleichstherapie
(21)	NCT03345823	A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345823">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345823</a>	A1 Patientenpopulation
(22)	NCT03345836	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345836</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(23)	NCT03345849	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345849">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345849</a>	A1 Patientenpopulation
(24)	NCT03568318	A Study to Evaluate Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568318</a>	A1 Patientenpopulation
(25)	NCT03569293	Evaluation of Upadacitinib in Adolescent and Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569293</a>	A1 Patientenpopulation
(26)	NCT03607422	A Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Measure Up 2). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03607422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03607422</a>	A1 Patientenpopulation
(27)	NCT03646604	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Participants With Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646604</a>	A1 Patientenpopulation
(28)	NCT03653026	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03653026">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03653026</a>	A1 Patientenpopulation
(29)	NCT03661138	A Study to Evaluate Safety of Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661138</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(30)	NCT03682705	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABBV-105 Alone or in Combination With Upadacitinib (ABBV-599 Combination) in Participants With Active Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682705">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682705</a>	A1 Patientenpopulation
(31)	NCT03725007	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects With Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725007</a>	A1 Patientenpopulation
(32)	NCT03725202	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725202</a>	A1 Patientenpopulation
(33)	NCT03738397	A Study to Compare Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738397</a>	A1 Patientenpopulation
(34)	NCT03823378	A Study in Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Completed a Preceding Study With ABBV-105 Given Alone or in Combination With Upadacitinib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823378</a>	A1 Patientenpopulation
(35)	NCT03978520	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Elsubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination in Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978520</a>	A1 Patientenpopulation
(36)	NCT04159597	Expanded Access to Upadacitinib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159597</a>	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(37)	NCT04161898	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib in Subjects With Takayasu Arteritis (TAK). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161898</a>	A1 Patientenpopulation
(38)	NCT04169373	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Participants With Axial Spondyloarthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169373">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169373</a>	A3 Vergleichstherapie
(39)	NCT04195698	Open-Label Extension Study of Upadacitinib in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195698</a>	A1 Patientenpopulation
(40)	NCT04267536	An Observational Study to Evaluate Impact of CRP-Level on Real World Effectiveness of Upadacitinib as Monotherapy or in Combination With MTX in Adult Participants With Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267536</a>	A1 Patientenpopulation
(41)	NCT04340115	Study To Assess Frequency Of Serious Infections In Clinical Practice In Japan For Adult Participants With Rheumatoid Arthritis Receiving Oral RINVOQ Tablets. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340115">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340115</a>	A1 Patientenpopulation
(42)	NCT04430855	A Study of Oral Upadacitinib Tablet Compared to Placebo in Adult Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa to Assess Change in Disease Symptoms. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430855</a>	A1 Patientenpopulation
(43)	NCT04451772	A Study of the Safety of Oral Emsubrutinib Capsules and Oral Upadacitinib Tablets Given Alone or in Combination (ABBV-599) for Adult Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus to Assess Change in Disease State. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451772</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(44)	NCT04497597	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess Treatment Patterns, Achievement of Treatment Targets and Maintenance of Response in Adult Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497597</a>	A1 Patientenpopulation
(45)	NCT04541810	A Study of Oral Upadacitinib (RINVOQ) Tablets to Assess Adverse Events and Change in Disease Symptoms in Korean Adult Participants With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541810</a>	A1 Patientenpopulation
(46)	NCT04574492	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess the Change in Disease Symptoms in Adult Canadian Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04574492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04574492</a>	A1 Patientenpopulation
<b>EU-CTR</b>			
(47)	2013-002358-57	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to investigate the Safety and Efficacy of ABT-494 Given with Methotrexate (MTX) in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumato.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002358-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002358-57</a>	A1 Patientenpopulation
(48)	2013-003530-33	Phase 2 Study, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study in Rheumatoid Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Phase 2 Randomized Controlled Trial (RCT) with ABT-494. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003530-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003530-33</a>	A1 Patientenpopulation
(49)	2013-003984-72	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABT-494 with Background Methotrexate (MTX) in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis (RA). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003984-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003984-72</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(50)	2014-003240-12	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003240-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003240-12</a>	A1 Patientenpopulation
(51)	2015-003332-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003332-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003332-13</a>	A1 Patientenpopulation
(52)	2015-003333-95	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who are on a Stable Backg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003333-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003333-95</a>	A1 Patientenpopulation
(53)	2015-003334-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) Once Daily Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in MTX-Naïve Subjects with Moderately to Severely Active Rheumato.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003334-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003334-27</a>	A1 Patientenpopulation
(54)	2015-003335-35	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo on Stable Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) in Subjects with Moderately .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003335-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003335-35</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(55)	2015-003376-75	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing ABT-494 Monotherapy to Methotrexate (MTX) in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to MTX. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003376-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003376-75</a>	A1 Patientenpopulation
(56)	2015-003759-23	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study to Observe the Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Administration of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn's Di... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003759-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003759-23</a>	A1 Patientenpopulation
(57)	2016-000641-31	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000641-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000641-31</a>	A1 Patientenpopulation
(58)	2016-000642-62	M14-675, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Ulc.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000642-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000642-62</a>	A1 Patientenpopulation
(59)	2016-000674-38	A Phase 3 Multicenter, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Ulcerative Colitis (UC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000674-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000674-38</a>	A1 Patientenpopulation
(60)	2016-000933-37	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double Blind Study Comparing ABT-494 to Abatacept in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response or Intoleran.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000933-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000933-37</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(61)	2016-002451-21	A Phase 2b Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Dose-Ranging Study to Evaluate ABT-494 in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002451-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002451-21</a>	A1 Patientenpopulation
(62)	2016-004130-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004130-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004130-24</a>	A1 Patientenpopulation
(63)	2016-004152-30	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004152-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004152-30</a>	A1 Patientenpopulation
(64)	2017-000431-14	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000431-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000431-14</a>	A3 Vergleichstherapie
(65)	2017-001225-41	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn's Disease who Comp.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001225-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001225-41</a>	A1 Patientenpopulation
(66)	2017-001226-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who H.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001226-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001226-18</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(67)	2017-001240-35	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who H.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001240-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001240-35</a>	A1 Patientenpopulation
(68)	2017-003978-13	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis: Select-GCA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003978-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003978-13</a>	A1 Patientenpopulation
(69)	2017-005125-20	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005125-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005125-20</a>	A1 Patientenpopulation
(70)	2017-005126-37	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic De.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005126-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005126-37</a>	A1 Patientenpopulation
(71)	2018-000666-10	A Phase 2 Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABBV-105 Given Alone or in Combination with Upadacitinib (ABBV-599 Combination) with a Background of Conventional Synthetic DMARDs in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000666-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000666-10</a>	A1 Patientenpopulation
(72)	2018-000715-25	An Open-Label Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects with Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000715-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000715-25</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(73)	2018-001383-28	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001383-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001383-28</a>	A1 Patientenpopulation
(74)	2018-002264-57	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermat.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002264-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002264-57</a>	A1 Patientenpopulation
(75)	2018-002306-31	A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Parallel Group Long Term Extension Study in Rheumatoid Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Phase 2 Randomized Controlled Trial with ABBV-105 Give.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002306-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002306-31</a>	A1 Patientenpopulation
(76)	2018-004409-17	An Open-label Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects with Severe Atopic Dermatitis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004409-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004409-17</a>	A1 Patientenpopulation
(77)	2019-000638-20	A Phase 2 Study to Investigate the Safety and Efficacy of Elsubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination (ABBV-599 Combination) in Subjects with Moderately to Severely Active Systemic .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000638-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000638-20</a>	A1 Patientenpopulation
(78)	2019-001227-12	A Phase 3b, open label treatment extension study of upadacitinib for the treatment of adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis who successfully completed treatment in the M16-046 study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001227-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001227-12</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(79)	2019-003229-12	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Program to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Subjects with Axial Spondyloarthritis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003229-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003229-12</a>	A3 Vergleichstherapie
(80)	2020-001690-72	A Phase 2, Long-Term Extension (LTE) Study with Esubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination (ABBV-599) in Subjects with Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus Wh... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001690-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001690-72</a>	A1 Patientenpopulation
<b>ICTRP</b>			
(81)	DRKS00020780	Evaluation of bone mineral density and bone metabolism during treatment with januskinaseinhibitors baricitinib or tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00020780">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00020780</a>	A1 Patientenpopulation
(82)	EUCTR2013-003984-72-LV	A Study Investigating the Efficacy and Safety of ABT-494 given with Methotrexate in Subjects with Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to MTX Alone. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003984-72-LV">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003984-72-LV</a>	A1 Patientenpopulation
(83)	EUCTR2014-003240-12-NO	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease who have Inadequately Responded to or are Intolerant to Anti-TNF Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003240-12-NO">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003240-12-NO</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(84)	EUCTR2015-003332-13-SK	A Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Rheumatoid Arthritis on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who have an Inadequate Response to csDMARDs Alone (SELECT-NEXT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003332-13-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003332-13-SK</a>	A1 Patientenpopulation
(85)	EUCTR2015-003333-95-SK	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Rheumatoid Arthritis who are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate (SELECT-COMPARE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003333-95-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003333-95-SK</a>	A1 Patientenpopulation
(86)	EUCTR2015-003334-27-SK	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate Monotherapy in Subjects with Rheumatoid Arthritis (RA) Who have not Previously taken Methotrexate (SELECT-EARLY). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003334-27-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003334-27-SK</a>	A1 Patientenpopulation
(87)	EUCTR2015-003376-75-ES	A Study Comparing ABT-494 Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Subjects with Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have an Inadequate Response to MTX (SELECT-MONOTHERAPY). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003376-75-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003376-75-ES</a>	A1 Patientenpopulation
(88)	EUCTR2016-000641-31-SK	Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000641-31-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000641-31-SK</a>	A1 Patientenpopulation
(89)	EUCTR2016-000642-62-LV	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000642-62-LV">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000642-62-LV</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(90)	EUCTR2016-000674-38-SK	Long Term Safety and Efficacy of ABT-494 in Subjects with Ulcerative Colitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000674-38-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000674-38-SK</a>	A1 Patientenpopulation
(91)	EUCTR2016-000933-37-HU	Study to Compare ABT-494 to Abatacept in Subjects with Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs (SELECT-CHOICE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000933-37-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000933-37-HU</a>	A1 Patientenpopulation
(92)	EUCTR2016-004152-30-BE	A Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004152-30-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004152-30-BE</a>	A1 Patientenpopulation
(93)	EUCTR2016-004152-30-FR	A Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004152-30-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004152-30-FR</a>	A1 Patientenpopulation
(94)	EUCTR2017-001225-41-AT	A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn's Disease who Completed the Studies M14-431 or M14-433. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001225-41-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001225-41-AT</a>	A1 Patientenpopulation
(95)	EUCTR2017-005126-37-CZ	Evaluation of Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema) – AD Up. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005126-37-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005126-37-CZ</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(96)	EUCTR2018-002264-57-DE	This is a Phase 3, randomized, multi-center study that will evaluate upadacitinib versus dupilumab in adults (18 – 75 years of age) with moderate to severe AD who are candidates for systemic therapy. The study is comprised of a 35-day Screening Period, a 24-week blinded treatment period, and a 12-week Follow-up period. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002264-57-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002264-57-DE</a>	A1 Patientenpopulation
(97)	EUCTR2019-001227-12-HU	This is a study for adults (18-75 years) who have successfully completed treatment either with Dupilumab or with Upadacitinib in the M16-046 study. At the end of M16-046, they have the option to receive Upadacitinib with a duration of 52 weeks beyond the timeframe of Study M16-046. There will be a 30 day follow-up visit after the treatment period is completed. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001227-12-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001227-12-HU</a>	A1 Patientenpopulation
(98)	EUCTR2019-003229-12-SK	Evaluation of upadacitinib in adult subjects with axial spondyloarthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003229-12-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003229-12-SK</a>	A3 Vergleichstherapie
(99)	JPRN-JapicCTI-184075	AD Up. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184075">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184075</a>	A1 Patientenpopulation
(100)	JPRN-JapicCTI-184120	Rising Up. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184120</a>	A1 Patientenpopulation
(101)	JPRN-JapicCTI-184131	A Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Ulcerative Colitis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184131">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184131</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(102)	NCT01741493	A Study in Healthy Adults and Adult Subjects With Rheumatoid Arthritis to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics After Multiple Doses of ABT-494. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01741493">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01741493</a>	A1 Patientenpopulation
(103)	NCT01960855	A Study Investigating the Efficacy and Safety of ABT-494 Given With Methotrexate in Subjects With Rheumatoid Arthritis Who Failed Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Biologic Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01960855">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01960855</a>	A1 Patientenpopulation
(104)	NCT02049138	An Open-label Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Rheumatoid Arthritis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02049138">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02049138</a>	A1 Patientenpopulation
(105)	NCT02066389	A Study Investigating the Efficacy and Safety of ABT-494 Given With Methotrexate (MTX) in Subjects With Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to MTX Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02066389">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02066389</a>	A1 Patientenpopulation
(106)	NCT02365649	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Immunomodulators or Anti-TNF Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02365649">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02365649</a>	A1 Patientenpopulation
(107)	NCT02629159	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Adults With Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02629159">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02629159</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(108)	NCT02706847	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) With an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02706847">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02706847</a>	A1 Patientenpopulation
(109)	NCT02706951	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have an Inadequate Response to MTX (SELECT-MONOTHERAPY). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02706951">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02706951</a>	A1 Patientenpopulation
(110)	NCT02720523	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and Have an Inadequate Response to csDMARDs. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02720523">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02720523</a>	A1 Patientenpopulation
(111)	NCT02782663	A Study to Evaluate the Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Administration of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02782663">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02782663</a>	A1 Patientenpopulation
(112)	NCT02819635	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02819635">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02819635</a>	A1 Patientenpopulation
(113)	NCT02925117	A Study to Evaluate ABT-494 (Upadacitinib) in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02925117">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02925117</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(114)	NCT02955212	A Study With Upadacitinib (ABT-494) in Subjects From China and Selected Countries With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02955212">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02955212</a>	A1 Patientenpopulation
(115)	NCT03006068	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Ulcerative Colitis (UC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03006068">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03006068</a>	A1 Patientenpopulation
(116)	NCT03086343	A Phase 3 Study to Compare Upadacitinib to Abatacept in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease- Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03086343">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03086343</a>	A1 Patientenpopulation
(117)	NCT03104374	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03104374">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03104374</a>	A1 Patientenpopulation
(118)	NCT03104400	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03104400">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03104400</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(119)	NCT03178487	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis ( SELECT Axis 1 ). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03178487">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03178487</a>	A3 Vergleichstherapie
(120)	NCT03345823	A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03345823">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03345823</a>	A1 Patientenpopulation
(121)	NCT03345836	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03345836">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03345836</a>	A1 Patientenpopulation
(122)	NCT03345849	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03345849">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03345849</a>	A1 Patientenpopulation
(123)	NCT03568318	A Study to Evaluate Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03568318">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03568318</a>	A1 Patientenpopulation
(124)	NCT03569293	Evaluation of Upadacitinib in Adolescent and Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03569293">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03569293</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(125)	NCT03607422	A Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Measure Up 2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03607422">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03607422</a>	A1 Patientenpopulation
(126)	NCT03646604	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Participants With Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03646604">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03646604</a>	A1 Patientenpopulation
(127)	NCT03653026	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03653026">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03653026</a>	A1 Patientenpopulation
(128)	NCT03661138	A Study to Evaluate Safety of Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03661138">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03661138</a>	A1 Patientenpopulation
(129)	NCT03682705	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABBV-105 Alone or in Combination With Upadacitinib (ABBV-599 Combination) in Participants With Active Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03682705">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03682705</a>	A1 Patientenpopulation
(130)	NCT03725007	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects With Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03725007">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03725007</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(131)	NCT03725202	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03725202">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03725202</a>	A1 Patientenpopulation
(132)	NCT03738397	A Study to Compare Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03738397">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03738397</a>	A1 Patientenpopulation
(133)	NCT03823378	A Study in Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Completed a Preceding Study With ABBV-105 Given Alone or in Combination With Upadacitinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03823378">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03823378</a>	A1 Patientenpopulation
(134)	NCT03978520	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Elsubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination in Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03978520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03978520</a>	A1 Patientenpopulation
(135)	NCT04159597	Expanded Access to Upadacitinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04159597">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04159597</a>	A1 Patientenpopulation
(136)	NCT04161898	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib in Subjects With Takayasu Arteritis (TAK). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04161898">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04161898</a>	A1 Patientenpopulation
(137)	NCT04169373	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Participants With Axial Spondyloarthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04169373">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04169373</a>	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(138)	NCT04195698	Open-Label Extension Study of Upadacitinib in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04195698">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04195698</a>	A1 Patientenpopulation
(139)	NCT04267536	An Observational Study to Evaluate Impact of CRP-Level on Real World Effectiveness of Upadacitinib as Monotherapy or in Combination With MTX in Adult Participants With Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04267536">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04267536</a>	A1 Patientenpopulation
(140)	NCT04340115	Study To Assess Frequency Of Serious Infections In Clinical Practice In Japan For Adult Participants With Rheumatoid Arthritis Receiving Oral RINVOQ Tablets. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04340115">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04340115</a>	A1 Patientenpopulation
(141)	NCT04430855	A Study of Oral Upadacitinib Tablet Compared to Placebo in Adult Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa to Assess Change in Disease Symptoms. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04430855">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04430855</a>	A1 Patientenpopulation
(142)	NCT04451772	A Study of the Safety of Oral Elsubrutinib Capsules and Oral Upadacitinib Tablets Given Alone or in Combination (ABBV-599) for Adult Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus to Assess Change in Disease State. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04451772">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04451772</a>	A1 Patientenpopulation
(143)	NCT04497597	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess Treatment Patterns, Achievement of Treatment Targets and Maintenance of Response in Adult Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04497597">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04497597</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(144)	NCT04541810	A Study of Oral Upadacitinib (RINVOQ) Tablets to Assess Adverse Events and Change in Disease Symptoms in Korean Adult Participants With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04541810">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04541810</a>	A1 Patientenpopulation
(145)	NCT04574492	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess the Change in Disease Symptoms in Adult Canadian Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04574492">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04574492</a>	A1 Patientenpopulation

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SELECT-AXIS 1 (M16-098)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Periode I:</u> Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib und Placebo bei bDMARD-naiven Patienten mit aktiver AS und einem unzureichendem Ansprechen auf mindestens zwei NSAIDs beziehungsweise einer Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber NSAIDs.</p> <p><u>Periode II:</u> Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib über zwei Jahre bei Patienten, die Periode I abgeschlossen haben.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, zweiperiodische, Phase-II/III-Studie im Parallelgruppen-Design. Das Zuteilungsverhältnis entspricht 1:1 (Upadacitinib 15 mg vs. Placebo).
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab zwei globale Amendments sowie ein deutsches Amendment zur ersten Protokollversion vom 12. April 2017, wobei das erste Amendment vom 12. September 2017 vor Studienbeginn erstellt wurde.</p> <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 2 (20. Dezember 2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie zu UE bei Patienten die einen JAK-Inhibitor bekamen</li> <li>• Behandlung von Thrombose-Ereignissen</li> <li>• Behandlung von Herpes Zoster und Empfehlung für regelmäßige Hautuntersuchungen bei erhöhtem Hautkrebsrisiko</li> <li>• Änderung des Wortlautes für Probanden, die eine Therapieunterbrechung von &gt; 7 aufeinanderfolgenden Tagen in den ersten 14 Wochen oder eine Therapieunterbrechung von &gt; 30 aufeinanderfolgenden Tagen in Periode II hatten</li> </ul> <p><u>Wesentliche Änderungen aus dem deutschen Amendment 2-03-de (04. Juni 2020)</u> Verlängerung der Studie um weitere Besuche alle 12 Wochen nach Woche 104 für aktive Probanden unter Upadacitinib in Deutschland bis zum Studienende</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten im Alter von <math>\geq 18</math> Jahren</li> <li>• Erfüllen der modifizierten New-York-Kriterien für AS basierend auf zentraler Auswertung der Radiogramme der Sakroiliakgelenke</li> <li>• Aktive Erkrankung zu Baseline, definiert als BASDAI von <math>\geq 4</math> und Patienteneinschätzung der Rückenschmerzen von <math>\geq 4</math> auf einer Skala von 0 – 10</li> <li>• Unzureichendes Ansprechen auf mindestens zwei nicht steroidale entzündungshemmende Mittel</li> <li>• Intoleranz gegenüber oder Kontraindikation für nicht steroidale entzündungshemmende Mittel</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter müssen zum Zeitpunkt des Screenings einen negativen Serum-Schwangerschaftstest und zu Baseline einen negativen Urin-Schwangerschaftstest vorweisen.</li> <li>• Für weibliche Patienten muss folgendes zutreffen: postmenopausal, dauerhaft klinisch unfruchtbar oder Ausüben mindestens einer Protokoll anerkannten Verhütungsmethode (beginnend ab Baselineuntersuchung bis 30 Tage nach der letzten Behandlung).</li> <li>• Sexuell aktive, männliche Patienten mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen sich während der Studienbehandlung einer im Protokoll anerkannten Verhütungsmethode verpflichten.</li> <li>• Bei aktueller Behandlung mit MTX, Leflunomid, SSZ und/oder Hydroxychloroquin muss, mindestens 28 Tage vor Behandlungsbeginn, eine stabile Dosis für MTX (<math>\leq 25</math> mg/Woche) und/oder SSZ (<math>\leq 3</math> g/Tag) und/oder Hydroxychloroquin (<math>\leq 400</math> mg/Tag) erreicht werden. Eine Kombination von bis zu zwei csDMARDs ist, mit Ausnahme der Kombination von MTX und Leflunomid erlaubt.</li> <li>• Bei aktueller Behandlung mit oralen Kortikosteroiden, müssen Patienten mindestens 14 Tage vor Studienbeginn eine stabile Dosis für Prednison (<math>\leq 10</math> mg/Tag) oder vergleichbare Kortikosteroide erreichen.</li> <li>• Bei aktueller Behandlung mit NSAIDs, Tramadol, Kombinationen von Acetaminophen und Kodein oder Hydrocodon und/oder nicht opioiden Analgetika, müssen Patienten mindestens 14 Tage vor Baseline eine stabile Dosis erreichen.</li> <li>• Patienten müssen nach Ermessen des Prüfarztes zu Studienbeginn bei guter Gesundheit, basierend auf ihrer medizinischen Vorgeschichte, Laborprofil, körperlicher Untersuchung, Röntgenaufnahme und EKG, sein.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten müssen vor Studienbeginn eine freiwillige, von einer unabhängigen Ethikkommission/institutionellen Prüfungskommission bewilligte Einverständniserklärung unterschreiben und datieren. Bei Patienten aus Japan &lt; 20 Jahre muss zusätzlich noch ein gesetzlicher Vertreter unterschreiben.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Exposition zu jedwedem JAK-Inhibitor</li> <li>• Vorherige Exposition zu jedweder biologischen Therapie mit potenziellem Effekt auf die Spondyloarthritis</li> <li>• Patienten mit extraartikulären Symptomen, die nicht für mindestens 30 Tage klinisch stabil waren</li> <li>• Behandlung mit einem Studienpräparat innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor Studienbeginn oder aktuelle Teilnahme an einer anderen klinischen Studie</li> <li>• Intraartikuläre Gelenkinjektionen, spinale/paraspinale Injektionen oder parenteral aufgenommene Kortikosteroide 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>• Aktuelle Behandlung mit anderen DMARDs (abgesehen von definierten Ausnahmen), Thalidomid oder Apremilast innerhalb von 28 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor Studienbeginn</li> <li>• Aktuelle Behandlung opioider Analgetika (abgesehen von definierten Ausnahmen) oder inhaliertes Marihuana innerhalb von 14 Tagen vor Studienbeginn</li> <li>• Frühere entzündliche Arthritis anderer Ätiologie außer axiale SpA (einschließlich aber nicht ausschließlich RA, PsA, gemischte Bindegeweberkrankung, systemischer Lupus erythematodes, reaktive Arthritis, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis, Fibromyalgie) oder eine andere Form von Arthritis mit Beginn vor dem 17 Lebensjahr</li> <li>• Erkrankung an totaler spinaler Ankylose</li> <li>• Patienten, die innerhalb von 60 Tagen vor Baseline eine spinale Operation oder eine Gelenkoperation an den im Rahmen dieser Studie zu untersuchenden Gelenken hatten; oder Patienten die eine spinale Erkrankung haben, die nach Meinung des Prüfarztes die Studie beeinträchtigt</li> <li>• Der Patient ist permanent an einen Rollstuhl gebunden oder bettlägerig.</li> <li>• Empfang jeglichen Lebendimpfstoffes innerhalb vier Wochen (in Japan acht Wochen) vor Studienbeginn oder Annahme für den Bedarf eines Lebendimpfstoffes während der Studie bis hin zu mindestens vier Wochen (in Japan acht Wochen) nach Studienende</li> <li>• Systemische Anwendung von Cytochrom P450 3A-Inhibitoren und Induktoren während der Studie</li> <li>• Anwendung traditioneller chinesischer Medizin innerhalb vier Wochen vor Baseline</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche aktive, chronische oder wiederkehrende virale Infektion, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten als nicht geeignet einstuft</li> <li>• Patienten mit aktiver Tuberkulose</li> <li>• Aktive Infektion, die eine Behandlung mit parenteralen Antiinfektiva innerhalb von 30 Tagen oder bei oralen Antiinfektiva 14 Tage vor Studienbeginn erfordern</li> <li>• Jegliches frühere Malignom mit Ausnahme von erfolgreich therapiertem NMSC oder lokalem Gebärmutterhalskrebs</li> <li>• Frühere gastrointestinale Perforation (außer Appendizitis oder Eindringungsverletzungen), Divertikulitis oder gemäß Prüfarzt signifikant erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Perforation</li> <li>• Bedingungen, die die Aufnahme des Studienmedikaments beeinträchtigen könnten einschließlich aber nicht ausschließlich Kurzdarmsyndrom</li> <li>• Patient hatte eine Organtransplantation</li> <li>• Kürzlich (innerhalb der letzten 6 Monate) erlittener Schlaganfall, Herzinfarkt oder koronares Stenting</li> <li>• Frühere Krankheit, durch die bei Studienteilnahme gemäß dem Prüfarzt ein Risiko für den Patienten entsteht</li> <li>• Vorheriger, nach Ermessen des Prüfarztes signifikanter Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate vor Baseline</li> <li>• Vorherige allergische Reaktion oder signifikante Anfälligkeit gegenüber Bestandteilen des Prüfpräparates und den Trägerstoffen</li> <li>• Patient hat eine Kontraindikation gegenüber Kernspintomografie oder eine Krankheit, die die Durchführung einer Kernspintomografie beeinträchtigt.</li> <li>• Weibliche Patienten, die stillen oder während der Studiendauer planen schwanger zu werden.</li> <li>• Folgende Laborparameter während der Screeningphase: <ul style="list-style-type: none"> <li>- AST &gt; 2 x ULN</li> <li>- ALT &gt; 2 x ULN</li> <li>- GFR &lt; 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (nach simplifizierter 4-Variablen MDRD-Formel)</li> <li>- Hämoglobin &lt; 10g/dl</li> <li>- WBC &lt; 2.500/μl</li> <li>- ANC &lt; 1.500/μl</li> <li>- Absolute Lymphozytenzahl &lt; 800/μl</li> <li>- Thrombozytenzahl &lt; 100.000/μl</li> </ul> </li> <li>• Patient ist nach Einschätzung des Prüfarztes aus jeglichen Gründen für die Studienteilnahme ungeeignet</li> <li>• Für japanische Patienten: positives Ergebnis für beta-D-Glukan</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 62 Zentren in 20 Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Kroatien, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Japan, Niederlande, Neuseeland, Polen, Portugal, Republik Korea, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienteilnehmer bekamen täglich für 14 Wochen orale Studienmedikation (Upadacitinib 15 mg oder Placebo). Studienbesuche wurden zu Baseline sowie zu Wochen 2, 4, 8, 12 und 14 durchgeführt. Anschließend an Periode I folgt Periode II mit einer mindestens 90 Wochen andauernden, Open-label-Phase zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg. Nach Woche 104 wird die Verträglichkeit bis zum Ende der Studie beobachtet. Arm 1: Upadacitinib 15 mg täglich oral Arm 2: Placebo täglich oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> ASAS40-Ansprechen in Woche 14</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des ASDAS basierend auf CRP im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Veränderung des SPARCC MRI Spine im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Anteil der Patienten mit mindestens 50 % Verbesserung im BASDAI</li> <li>• Veränderung des ASQoL im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Anteil der Patienten mit ASAS-PR</li> <li>• Veränderung zu Baseline in folgenden Endpunkten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BASFI</li> <li>○ BASMI<sub>lin</sub></li> <li>○ MASES</li> <li>○ WPAI</li> <li>○ ASAS Health Index</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Zusätzliche sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASAS20-Ansprechen</li> <li>• Veränderung zu Baseline im SPARCC MRI (sakroiliakale Gelenke)</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE</li> <li>• Schwerwiegende UE</li> <li>• Schwere UE</li> <li>• UE, die mit dem Prüfmedikament in Verbindung stehen könnten</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führen</li> <li>• UE, die zum Tod führen</li> <li>• Jegliche Todesfälle</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE von speziellem Interesse (UESI)</li> <li>• UE nach SOC und PT</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Post hoc wurde der Endpunkt ASDAS niedrige Krankheitsaktivität ergänzt</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde gewählt, um eine Power von mindestens 90 % bei einer 26 %-Änderung in der ASAS40-Ansprechrage zu erkennen. Dabei wird das Ansprechen nach ASAS40 für Placebo auf 20 % geschätzt. Unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05 und einer angenommenen Dropout-Rate von 10 % wird bei einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 eine Fallzahl von 170 Patienten benötigt.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Randomisierung wurde nach folgenden Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konzentration von hochsensitivem C-reaktivem Protein (hsCRP) (<math>\leq</math> ULN vs <math>&gt;</math> ULN)</li> <li>• Geografische Region (USA und Kanada, Japan, Rest der Welt)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Jedem Teilnehmer wurde durch das IRT eine Randomisierungsnummer zugeteilt, die die Zuweisung der Behandlungsgruppe entsprechend dem Randomisierungsplan, der von der Statistikabteilung des Sponsors generiert wurde, kodiert.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja, Periode 1 b) Ja, Periode 1 c) Ja, Periode 1  Um die Verblindung zu gewährleisten, bekamen alle Patienten Upadacitinib bzw. Placebo als Tablette.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für alle Wirksamkeitsanalysen und alle Auswertungen zu Baseline wird das FAS verwendet.  Ein Vergleich des primären Endpunktes zwischen den relevanten Studienarmen erfolgte mittels CMH-Test adjustiert für den Stratifizierungsfaktor der hsCRP-Konzentration an Screening. Studienteilnehmer, die das Studienpräparat vorzeitig abgesetzt haben, wurden für alle nachfolgenden Visiten nach Absetzung als Non-Responder gehandhabt. Zudem wurden fehlende Werte eines binären Endpunktes ebenfalls durch eine NRI ersetzt.  Die Analysen der binären sekundären Endpunkte wurden analog den Analysen für den primären Endpunkt durchgeführt.  Für kontinuierliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden Vergleiche zwischen der Upadacitinib- und der Placebo-Gruppe mittels MMRM durchgeführt. Behandlungsgruppe, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und der zugehörige Baselinewert sowie der Stratifizierungsfaktor Screening hsCRP-Level wurden als Kovariablen in das Modell mit aufgenommen. Alle beobachteten Werte wurden hierbei berücksichtigt.  Fehlende Werte wurden mit folgender Methode imputiert: NRI

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Ansprechraten des ASAS40 wurden außerdem in einem zeitlichen Verlauf grafisch veranschaulicht.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für den primären Endpunkt Subgruppenanalysen anhand folgender Merkmale durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 40, ≥ 40 – &lt; 65, ≥65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (weiblich, männlich)</li> <li>• BMI (&lt; 25, ≥25 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Abstammung (weiß, nicht weiß)</li> <li>• geografische Region (Nordamerika, Europa, andere)</li> <li>• Screening hsCRP-Level (≤ ULN, &gt; ULN)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Upadacitinib vs. Placebo: a) 93 vs. 94 b) 93 vs. 94 c) 93 vs. 94
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 24. Oktober 2017 Letzter Patient letzte Visite: 31. Januar 2020 (Periode 1)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.

**a: nach CONSORT 2010.**

ALT: Alanintransaminase; ANC: absolute neutrophil count; AS: ankylosierende Spondylitis; ASAS: Assessment of Spondylo Arthritis international Society; ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; ASQoL: Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis; AST: Aspartattransaminase; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; BASMI: Bath ankylosing spondylitis metrology index; bDMARD: biologisches DMARD; BMI: body mass index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: consolidated standards of reporting trials; CRP: C-reaktives Protein; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EKG: Elektrokardiogramm; FAS: Full Analysis Set; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; IRT: Interactive Response Technology; JAK: Januskinase; MASES: Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score; MDRD: modification of diet in renal disease; MMRM: mixed model for repeated measures; MRI: magnetic resonance imaging; MTX: Methotrexat; NMSC: nicht melanomer Hautkrebs; NRI: Non-Responder-Imputation; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; PR: partielle Remission; PsA: Psoriasis-Arthritis; PT: preferred term; RA: rheumatoide Arthritis; SOC: Systemorganklasse; SpA: Spondyloarthritis; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SSZ: Sulfasalazin; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: obere Normgrenze; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; WBC: white blood cell; WPAI: Work productivity and activity impairment

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

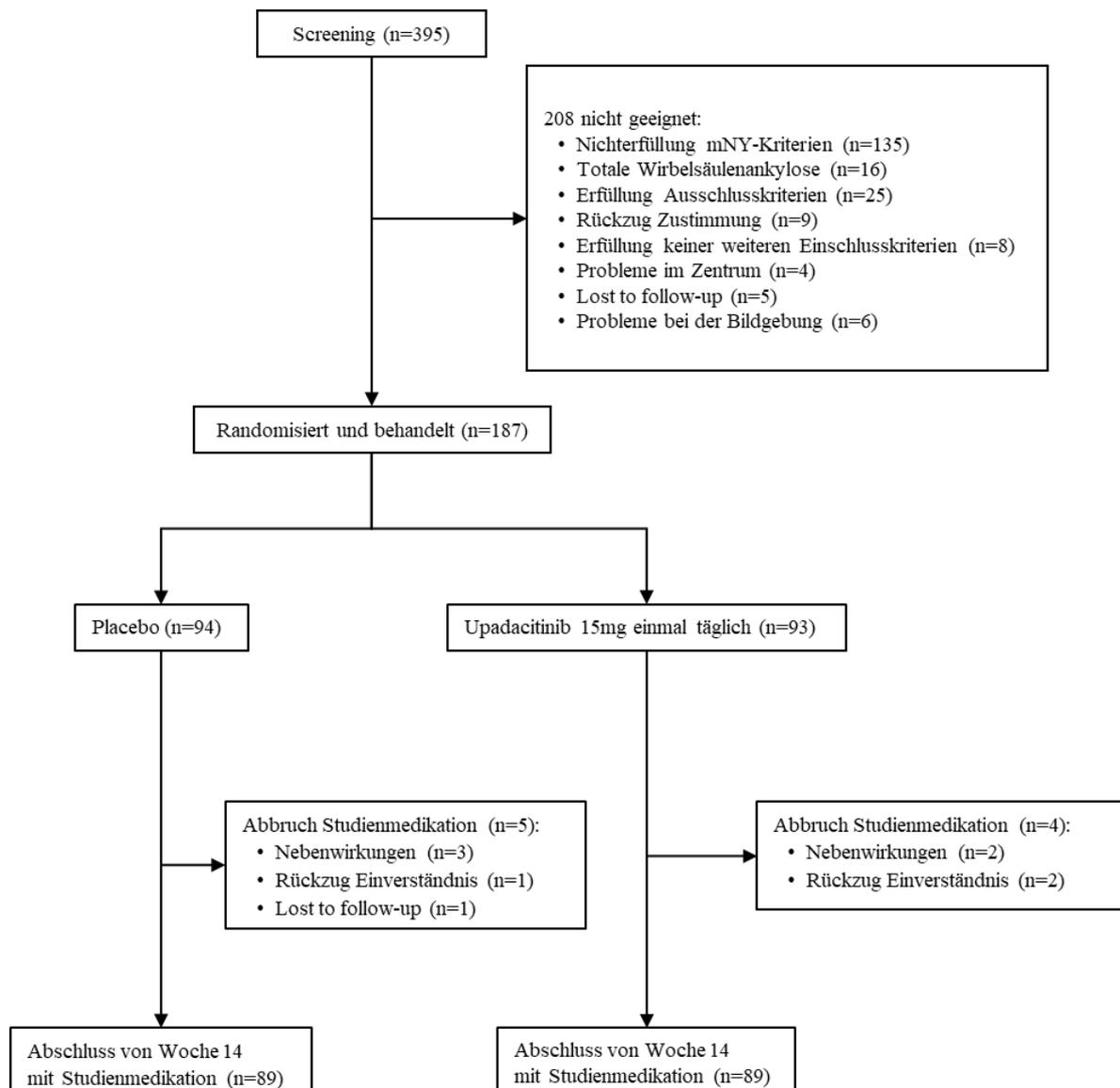


Abbildung 17: Flussdiagramm für Studie SELECT-AXIS 1 (M16-098)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SELECT-AXIS 1

Studie: M16-098 (SELECT-AXIS 1)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C
Publikation Van der Heijde et al. (2019)	D

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Patienten sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: ASAS40****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des ASAS40-Ansprechens erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Fehlende Werte in der Responderanalyse (6,5 % im Upadacitinib-Arm, 7,4 % im Placebo-Arm) wurden durch eine NRI ersetzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: ASAS-PR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der ASAS-PR erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse

entsprechend der Randomisierung. Die fehlenden Werte sind nicht erhöht (5,4 % im Upadacitinib-Arm, 7,4 % im Placebo-Arm). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: ASDAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des ASDAS erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des ASDAS erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Zwar sind die Anteile fehlender Werte in der Analyse etwas erhöht (9,7 % im Upadacitinib-Arm, 10,6 % im Placebo-Arm), sie sind jedoch in beiden Armen nahezu gleich verteilt. Entsprechend wird von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen. Es

liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: BASDAI50****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung des BASDAI erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse sind nicht erhöht (6,5 % im Upadacitinib-Arm, 7,5 % im Placebo-Arm), entsprechend wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da

auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Patientenberichteter Rückenschmerz****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung des patientenberichteten Rückenschmerzes erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse sind nicht erhöht (7,5 % im Upadacitinib-Arm, 8,5 % im Placebo-Arm), entsprechend wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine

ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: BASFI****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung des BASFI erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse sind nicht erhöht (7,5 % im Upadacitinib-Arm, 8,5 % im Placebo-Arm), entsprechend wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: BASMI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung des BASFI erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse sind nicht erhöht (4,3 % im Upadacitinib-Arm, 5,3 % im Placebo-Arm), entsprechend wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: SPARCC MRI Spine****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Die Anteile fehlender Werte in der Analyse sind erhöht (19,0 % im Upadacitinib-Arm, 25,9 % im Placebo-Arm), entsprechend wird nicht von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung des SPARCC MRI Spine erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse sind erhöht (19,0 % im Upadacitinib-Arm, 25,9 % im Placebo-Arm), entsprechend wird nicht von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: MASES****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Die Auswertung des MASES erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse basierend auf Patienten in der ITT-Population mit Enthesitis zu Baseline sind nicht erhöht (7,4 % im Upadacitinib-Arm, 7,3 % im Placebo-Arm), entsprechend wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des ASQoL****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung des ASQoL erfolgte zu Woche 14. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und für die Analysen wurde das FAS verwendet. Die Anteile fehlender Werte in der Analyse sind nicht erhöht (5,4 % im Upadacitinib-Arm, 6,4 % im Placebo-Arm), entsprechend wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 14) verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung von UE gemäß good clinical practice (GCP)-Standards erfolgt eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE als niedrig.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---