

IQWiG-Berichte – Nr. 531

**Baricitinib
(Rheumatoide Arthritis) –
Addendum zum Auftrag A17-14**

Addendum

Auftrag: A17-36
Version: 1.0
Stand: 25.08.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – Addendum zum Auftrag A17-14

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.08.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-36

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Simone Johner
- Catharina Brockhaus
- Wolfram Groß
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Baricitinib, Arthritis - Rheumatoide, Nutzenbewertung, NCT01710358

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der mITT-Population der Studie JADV (Fragestellungen 2 und 3)	2
2.1.1 Fragestellungen und Studiencharakteristika.....	2
2.1.2 Ergebnisse auf Basis der mITT Population	4
2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß der Effekte auf Basis der mITT Population	17
3 Literatur	22
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (mITT-Population).....	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population).....	3
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT Population).....	5
Tabelle 3: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population).....	6
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)	8
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population).....	10
Tabelle 6: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)	15
Tabelle 7: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population).....	16
Tabelle 8: Ausmaß der Effekte auf Endpunktebene: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)	18
Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (mITT-Population).....	20
Tabelle 10: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)	23
Tabelle 11: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)	24
Tabelle 12: Häufige Abbrüche wegen UE (mit Todesfällen) (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bDMARD	biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CDAI	Clinical Disease Activity Index
cDMARD	klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DAS28-hsCRP	Disease-Activity-Score-28-hochsensitives-C-reaktives-Protein
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
mITT-Population	modifizierte Intention-to-treat-Population
MTX	Methotrexat
NRI	Non-Responder-Imputation
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36v2	Short Form 36 – Version 2 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.08.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-14 (Baricitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gliederte sich die Nutzenbewertung A17-14 in 4 Fragestellungen. Für die Fragestellung 2 und 3 legte der pU Auswertungen der Studie JADV vor und leitete den Zusatznutzen für beide Fragestellungen auf Basis der Gesamtpopulation (vom pU als mITT Population bezeichnet) ab [2]. Die für die beiden Fragestellungen relevanten Teilpopulationen stellte der pU im Dossier nur ergänzend dar. In der Nutzenbewertung A17-14 [1] wurde für die Fragestellungen 2 und 3 jeweils die relevante Teilpopulation gemäß der Festlegung der zVT durch den G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens von Baricitinib herangezogen. Dieses Vorgehen war darin begründet, dass (1) die mITT-Population Patientinnen und Patienten umfasst, die entgegen der Empfehlung gemäß EPAR zu Baricitinib [3] während der Studie zusätzlich zu Methotrexat (MTX) mit mindestens einem weiteren klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (cDMARD) behandelt wurden und (2) Heterogenitätstests zwischen den relevanten Teilpopulationen (die in ihrer Gesamtheit entsprechend nur einen Teil der mITT-Population umfassen) keine Beurteilung erlaubten, ob für die Fragestellungen 2 und 3 jeweils die mITT-Population zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Nach dem Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der Gesamtstudienpopulation der Studie JADV (im Folgenden als mITT-Population bezeichnet) beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Bewertung der mITT-Population der Studie JADV (Fragestellungen 2 und 3)

2.1.1 Fragestellungen und Studiencharakteristika

Die Fragestellungen 2 und 3 der Nutzenbewertung von Baricitinib waren die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis:

- mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen (Fragestellung 2)
- die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen (Fragestellung 3)

Der pU hatte für diese Fragestellungen in seinem Dossier die Studie JADV vorgelegt. Die Studie JADV ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie der Phase III zum Vergleich von Baricitinib + MTX mit Adalimumab + MTX. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben und zuvor keine Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) erhalten hatten. Bei allen Patientinnen und Patienten lagen ungünstige Prognosefaktoren vor.

Entsprechend der Beauftragung des G-BA wird im Folgenden die Gesamtpopulation der Studie JADV (mITT) bewertet.

Die Studienbeschreibung und Charakterisierung der Interventionen der Studie JADV ist der Nutzenbewertung zu entnehmen [1]. Die mITT-Population der Studie JADV umfasst n = 488 Patientinnen und Patienten im Baricitinib + MTX-Arm und n = 330 im Adalimumab + MTX-Arm. 15,5 % dieser Patientinnen und Patienten haben neben der Begleitbehandlung mit MTX mindestens ein weiteres cDMARD erhalten, was der Empfehlung gemäß EPAR zu Baricitinib und der Zulassung [3,4] widerspricht.

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der mITT-Population der Studie JADV.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)

Studie Charakteristika Kategorie	Baricitinib + MTX	Adalimumab + MTX
JADV	N ^a = 487	N ^a = 330
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (12)	53 (12)
Geschlecht [w / m], %	77 / 23	76 / 24
Region, n (%)		
Zentral- und Südamerika und Mexiko	143 (29,4)	96 (29,1)
Osteuropa	85 (17,5)	58 (17,6)
Japan	93 (19,1)	63 (19,1)
USA und Kanada	40 (8,2)	26 (7,9)
Westeuropa	29 (6,0)	20 (6,1)
Asien (ohne Japan)	48 (9,9)	33 (10,0)
Rest der Welt	49 (10,1)	34 (10,3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	8,7 (8,6)	8,3 (7,9)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,57 (0,68)	1,59 (0,70)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^b , MW (SD)	23,4 (13,0)	23,4 (13,7)
Anzahl geschwollener Gelenke ^c , MW (SD)	15 (8,2)	15,4 (9,1)
Rheumafaktor-Status, n (%)		
positiv	439 (90,1)	301 (91,2)
negativ	48 (9,9)	29 (8,8)
ACPA-Status, n (%)		
positiv	427 (87,7)	295 (89,4)
negativ	49 (10,1)	32 (9,79)
unbestimmt	11 (2,3)	3 (0,9)
DAS28-hsCRP, n (%)		
≤ 3,2	2 (0,4)	0 (0)
> 3,2 bis ≤ 5,1	117 (24,1)	80 (24,3)
> 5,1	367 (75,5)	249 (75,7)
Nierenfunktion [eGFR], n (%)		
< 60 ml/min/1,73 m ²	19 (3,9)	16 (4,8)
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	468 (96,1)	314 (95,2)
Knochengelenkerosions-Score ^d , MW (SD)	25,1 (28,3)	26,4 (28,7)
Gelenkverengungs-Score ^e , MW (SD)	17,3 (23,2)	18,0 (23,8)
Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung ^f , n (%)	43 (8,8)	51 (15,5)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	60 (12,3) ^g	44 (13,3) ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population) (Fortsetzung)

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie JADV als niedrig eingestuft [1].

2.1.2 Ergebnisse auf Basis der mITT Population

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte für die Bewertung auf Basis der mITT-Population entspricht der Nutzenbewertung [1]. Die Bewertung wird lediglich ergänzt um die Endpunkte, für die in der Nutzenbewertung für die relevante Teilpopulation keine Daten verfügbar waren.

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie JADV Daten für die mITT-Population zur Verfügung stehen. Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

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

Studie	Endpunkte															
	Gesamtmortalität	Remission (SDAI ≤ 3,3; CDAI ≤ 2,8; boolesche Definition)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP ≤ 3,2; SDAI ≤ 11; CDAI ≤ 10)	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^a	Anzahl geschwollener Gelenke ^a	Schmerz (VAS)	Krankheitsaktivität (VAS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Morgensteifigkeit	Fatigue (FACIT-F)	Körperlicher Funktionsstatus ^b (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen ^c	Schwerwiegende Infektionen ^d
JADV	j	j	j	j	j	j	j	j	j ^e	j	j	j	j	j	j	j
<p>a: basierend auf 28 Gelenken b: einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens c: UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ d: SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ e: nur für Patientinnen und Patienten, für die zu Studienbeginn ein per ePRO-Tablet erhobener Wert zur Dauer in Minuten vorliegt</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS: Disease Activity Score; ePRO: electronic Patient-Reported Outcome; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; j: ja; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>																

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

Studie	Studienbene	Endpunkte																
		Gesamtmortalität	Remission (SDAI ≤ 3,3; CDAI ≤ 2,8; boolesche Definition)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP ≤ 3,2; SDAI ≤ 11; CDAI ≤ 10)	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^a	Anzahl geschwollener Gelenke ^a	Schmerz (VAS)	Krankheitsaktivität (VAS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Morgensteifigkeit	Fatigue (FACIT-F)	Körperlicher Funktionsstatus ^b (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen ^c	Schwerwiegende Infektionen ^d	
JADV	N	H ^e	N	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^e	H ^f	H ^f	H ^f	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	
<p>a: basierend auf 28 Gelenken b: einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens c: UE der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“ d: SUE der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“ e: unklarer Anteil mittels LOCF ersetzter Werte f: hoher Anteil mittels LOCF beziehungsweise NRI ersetzter Werte im Interventionsarm (mindestens 19,1%) und im Vergleichsarm (mindestens 27 %)</p> <p>DAS: Disease Activity Score; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; H: hoch; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; LOCF: Last Observation Carried Forward; MTX: Methotrexat; N: niedrig; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>																		

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die mITT Population entspricht für alle Endpunkte der relevanten Teilpopulationen [1]: Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Remission als niedrig eingestuft; für alle weiteren Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial aufgrund eines hohen oder unklaren Anteils ersetzter Werte als hoch eingestuft.

Tabelle 4 und Tabelle 5 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Baricitinib + MTX mit Adalimumab + MTX auf Basis der mITT-Population zusammen.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
JADV (Woche 52)					
Mortalität					
Gesamt mortalität	487	2 (0,4)	330	1 (0,3)	POR: 1,34 [0,13; 13,50]; 0,907 ^b
Morbidität					
Remission					
SDAI ≤ 3,3	487	110 (22,6)	330	59 (17,9)	1,26 [0,96; 1,67]; 0,101 ^d
CDAI ≤ 2,8	487	105 (21,6)	330	58 (17,6)	1,23 [0,92; 1,64] ^e ; 0,197 ^b
boolesche Definition ^c	487	76 (15,6)	330	43 (13,0)	1,20 [0,85; 1,69] ^e ; 0,343 ^b
niedrige Krankheitsaktivität					
DAS28-hsCRP ≤ 3,2	487	271 (55,6)	330	159 (48,2)	1,14 [1,00; 1,30]; 0,059 ^d
SDAI ≤ 11	487	278 (57,1)	330	163 (49,4)	1,16 [1,01; 1,32] ^e ; 0,031 ^b
CDAI ≤ 10	487	277 (56,9)	330	163 (49,4)	1,14 [1,00; 1,29]; 0,055 ^d
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI ^f)	487	329 (67,6)	330	192 (58,2)	1,14 [1,03; 1,27]; 0,016 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2 akut					
körperlicher Summenscore ^g	487	292 (60,0)	330	171 (51,8)	1,14 [1,00; 1,29]; 0,047 ^d
psychischer Summenscore ^g	487	166 (34,1)	330	97 (29,4)	1,14 [0,93; 1,39]; 0,219 ^d
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	487	384 (78,9)	330	253 (76,7)	–
SUE	487	38 (7,8)	330	13 (3,9)	1,98 [1,07; 3,66]; 0,027 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
JADV (Woche 52)					
Nebenwirkungen					
Abbruch wegen UE ^h	487	34 (7,0)	330	14 (4,2)	1,65 [0,90; 3,02]; 0,115 ^b
Infektionen ⁱ	487	233 (47,8)	330	145 (43,9)	1,09 [0,93; 1,27]; 0,343 ^b
schwerwiegende Infektionen ^j	487	10 (2,1)	330	5 (1,5)	1,36 [0,47; 3,93] ^e ; 0,611 ^b
<p>a: sofern nicht anders angegeben b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]) c: Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke jeweils ≤ 1, CRP ≤ 1 mg/dl, Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ≤ 1 d: laut Angabe des pU berechnet per adjustiertem, logistischem Regressionsmodell, fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert e: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch) f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte h: Therapieabbruch wegen UE, ohne Todesfälle i: UE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in MedDRA V18.0 aufgeführt sind j: SUE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in MedDRA V18.0 aufgeführt sind DAS: Disease Activity Score; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder-Imputation; POR: Peto Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)

Studie Endpunkt- kategorie	Baricitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD) ^b	Änderung Studienende MW (SD) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD) ^b	
JADV (Woche 52)							
Morbidity							
Anzahl druckschmerz- hafter Gelenke ^d	483	14,0 (6,6)	-10,0 (7,1)	328	13,9 (6,9)	-9,0 (7,3)	-0,9 [-1,6; -0,1]; 0,032 ^e
Anzahl geschwollener Gelenke ^d	483	11,1 (5,0)	-8,2 (5,7)	328	11,2 (5,6)	-7,4 (5,8)	-0,9 [-1,5; -0,2]; 0,007 ^f
Schmerz (VAS)	482	61,8 (21,8)	-36,8 (27,9)	327	61,0 (22,7)	-30,4 (27,7)	-5,9 [-9,1; -2,6]; < 0,001 Hedges' g: -0,25 [-0,40; -0,11] ^g
Krankheits- aktivität (VAS)	482	63,1 (21,2)	-36,7 (27,4)	327	63,7 (21,2)	-31,2 (27,2)	-6,0 [-9,2; -2,8]; < 0,001 Hedges' g: -0,26 [-0,40; -0,12] ^g
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS)	479	50,9 (20,1)	19,9 (28,0)	320	50,3 (21,5)	13,3 (29,7)	7,4 [4,2; 10,7]; < 0,001 Hedges' g: 0,32 [0,18; 0,46] ^g
Morgen- steifigkeit ^h	277	Median: 60,0	Median: -50,0 95 %-KI: [-60,0; -30,0]	190	Median: 60,0	Median: -22,0 95 %-KI: [-32,0; -13,0]	Median der Differenzen ⁱ : -13,0 [-30,0; 0,0] ^j ; 0,033 ^k
Fatigue (FACIT-F)	479	28,1 (10,7)	10,8 (10,9)	320	27,6 (11,4)	9,8 (10,8)	1,3 [0,1; 2,6]; 0,033 Hedges' g: 0,15 [0,01; 0,29] ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: sofern nicht anders angegeben c: LSMD, 95 %-KI und p-Wert aus ANCOVA, fehlende Daten wurden mittels mLOCF imputiert d: basierend auf 28 Gelenken e: Hedges' g: -0,1 [-0,3; 0,0] f: Hedges' g: -0,2 [-0,3; -0,0] g: eigene Berechnung basierend auf der LSMD und dem SE aus der ANCOVA h: Patientinnen und Patienten, für die zu Studienbeginn ein per ePRO-Tablet erhobener Wert zur Dauer in Minuten vorliegt i: primär geplante nichtparametrische Schätzmethode, fehlende Daten wurden mittels mLOCF imputiert. Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA (fehlende Werte mittels mLOCF imputiert): -27,34 (-51,35; -3,32); p = 0,026; Hedges' g: -0,18 [-0,36; 0,01] [eigene Berechnung]. j: Hodges-Lehmann-Schätzer k: Wilcoxon-Rangsummentest ANCOVA: Kovarianzanalyse; ePRO: electronic Patient Reported Outcome; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Squares Mean Distance; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WPAI-RA: Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis</p>
--

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

Im Folgenden werden Effekte zugunsten von Baricitinib + MTX als positive Effekte, Effekte zuungunsten von Baricitinib + MTX als negative Effekte bezeichnet.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Morbidity

Remission

Für den Endpunkt Remission zeigt sich für keine der Operationalisierungen (SDAI \leq 3,3; CDAI \leq 2,8; boolesche Definition) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Niedrige Krankheitsaktivität

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ($\text{DAS28-hsCRP} \leq 3,2$; $\text{SDAI} \leq 11$; $\text{CDAI} \leq 10$) zeigt sich für die Operationalisierung $\text{SDAI} \leq 11$ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Die Effektschätzer der Operationalisierungen $\text{DAS28-hsCRP} \leq 3,2$ und $\text{CDAI} \leq 10$ liegen in einer ähnlichen Größenordnung, das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wird knapp überschritten. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen positiven Effekt von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke

Für die Endpunkte Anzahl druckschmerzhafter Gelenke und Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich für die mittlere Veränderung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Der Unterschied liegt bei beiden Endpunkten im Mittel bei weniger als 1 Gelenk. Dieser Gruppenunterschied ist nicht relevant. Dies wird durch eine Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g gestützt (die 95 %-KIs liegen nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$). Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen relevanten Effekt von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Schmerz (VAS)

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

Krankheitsaktivität (VAS)

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanz-

schwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Morgensteifigkeit

Für den Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für den Median der Differenzen (primär geplante Auswertungsart) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Die obere Konfidenzintervallgrenze des Effektschätzers liegt sehr nahe am Nulleffekt. Es lässt sich anhand des Medians der Differenzen nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. Dies wird durch die zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalyse mit deren standardisierter Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g gestützt (das 95 %-KI liegt nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen relevanten Effekt von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Fatigue (FACIT-F)

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

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen positiven Effekt von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 akut – körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 akut (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen positiven Effekt von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

SF-36v2 akut – psychischer Summenscore

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

Nebenwirkungen

SUE

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

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE (Therapieabbruch wegen UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Infektionen

Für den Endpunkt Infektionen (UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Schwerwiegende Infektionen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Spezifische UE

In Anhang A werden ergänzend alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in mindestens einem der Studienarme auftraten, sowie alle SUE und Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ (Tabelle 10 bis Tabelle 12). Es zeigen sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die Bewertung der mITT-Population wurden die gleichen Subgruppenmerkmale wie auch in der Bewertung A17-14 als relevant betrachtet [1].

Es werden im Folgenden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt [6]. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 6 und Tabelle 7 fassen die Subgruppenanalysen zum Vergleich von Baricitinib + MTX mit Adalimumab + MTX für die mITT-Population zusammen.

Tabelle 6: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Baricitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LSM (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LSM (SE)	LSMD [95 %-KI]; p-Wert ^b
JADV (Woche 52)							
Krankheitsaktivität (VAS)							
Gelenkerosionsstatus							
1-2 Gelenk- erosionen + Seropositivität	115	62,46 (24,05)	-35,82 (2,05)	80	64,08 (21,84)	-35,58 (2,45)	-0,24 [-6,54; 6,07]; 0,941
≥ 3 Gelenk- erosionen	366	63,29 (20,21)	-37,29 (1,22)	244	64,06 (20,83)	-29,47 (1,50)	-7,82 [-11,61; -4,03]; < 0,001
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,043
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: LSMD, 95 %-KI und p-Wert aus ANCOVA							
ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Distance; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Tabelle 7: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
JADV (Woche 52)						
Nebenwirkungen						
SUE						
Gelenkerosionsstatus						
1-2 Gelenk- erosionen + Seropositivität	115	4 (3,5)	82	5 (6,1)	0,57 [0,16; 2,06] ^a	k. A.
≥ 3 Gelenk- erosionen	371	34 (9,2)	245	8 (3,3)	2,81 [1,32; 5,96] ^a	k. A.
Gesamt					Interaktion:	0,036 ^a
a: eigene Berechnung k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Krankheitsaktivität (VAS)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus. Für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 2 Gelenkerosionen und Seropositivität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen und Patienten mit ≥ 3 Gelenkerosionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX.

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

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus. Für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 2 Gelenkerosionen und Seropositivität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen und Patienten mit ≥ 3 Gelenkerosionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Baricitinib + MTX.

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

2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß der Effekte auf Basis der mITT Population

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß der Effekte auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zu den beobachteten Effekten in der mITT Population der JADV Studie anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Beurteilung der Effekte auf Endpunktebene

Die in Tabelle 4 und Tabelle 5 präsentierte Datenlage ergibt für Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX folgende Bewertung für die mITT-Population der Studie JADV:

- jeweils einen Anhaltspunkt für einen positiven Effekt für die Endpunkte niedrige Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) und den körperlichen Summenscore des SF-36v2 akut
- einen Anhaltspunkt für einen negativen Effekt für den Endpunkt SUE

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Effekts auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Ausmaß der Effekte auf Endpunktebene: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)

Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	Anteil: 0,4 % vs. 0,3 % POR: 1,34 [0,13; 13,5]; p = 0,907	Effekt nicht belegt
Morbidität		
Remission		
SDAI \leq 3,3	Anteil: 22,6 % vs. 17,9 % RR: 1,26 [0,96; 1,67]; p = 0,101	Effekt nicht belegt
CDAI \leq 2,8	Anteil: 21,6 % vs. 17,6 % RR: 1,23 [0,92; 1,64]; p = 0,197	
boolesche Definition	Anteil: 15,6 % vs. 13,0 % RR: 1,20 [0,85; 1,69]; p = 0,343	
niedrige Krankheitsaktivität		
DAS28-hsCRP \leq 3,2	Anteil: 55,6 % vs. 48,2 % RR: 1,14 [1,00; 1,30]; p = 0,059	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ positiver Effekt, Ausmaß: gering
SDAI \leq 11	Anteil: 57,1 % vs. 49,4 % RR: 1,16 [1,01; 1,32]; p = 0,031 RR: 0,86 [0,76; 0,99] ^c	
CDAI \leq 10	Anteil: 56,9 % vs. 49,4 % RR: 1,14 [1,00; 1,29]; p = 0,055 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^d	MW: -10,0 vs. -9,0 LSMD: -0,9 [-1,6; -0,1]; p = 0,032 ^e	relevanter Effekt nicht belegt
Anzahl geschwollener Gelenke ^d	MW: -8,2 vs. -7,4 LSMD: -0,9 [-1,5; -0,2]; p = 0,007 ^e	relevanter Effekt nicht belegt
Schmerz (VAS)	MW: -36,8 vs. -30,4 LSMD: -5,9 [-9,1; -2,6]; p < 0,001 Hedges' g: -0,25 [-0,40; -0,11] ^f	relevanter Effekt nicht belegt
Krankheitsaktivität (VAS)	MW: -36,7 vs. -31,2 LSMD: -6,0 [-9,2; -2,8]; p < 0,001 Hedges' g: -0,26 [-0,40; -0,12] ^f	relevanter Effekt nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: 19,9 vs. 13,3 LSMD: 7,4 [4,2; 10,7]; p < 0,001 Hedges' g: 0,32 [0,18; 0,46] ^f	relevanter Effekt nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ausmaß der Effekte auf Endpunktebene: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population) (Fortsetzung)

Morgensteifigkeit ^g	Median: -50,0 vs. -22,0 Median der Differenzen: -13,0 [-30,0; 0,0]; p = 0,033 ^e	relevanter Effekt nicht belegt
Fatigue (FACIT-F)	MW: 10,8 vs. 9,8 LSMD: 1,3 [0,1; 2,6]; p = 0,033 Hedges' g: 0,15 [0,01; 0,29] ^f	relevanter Effekt nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI ^h)	Anteil: 67,6 % vs. 58,2 % RR: 1,14 [1,03; 1,27]; p = 0,016 RR: 0,88 [0,79; 0,97] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ positiver Effekt, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2 akut, körperlicher Summenscore ⁱ	Anteil: 60,0 % vs. 51,8 % RR: 1,14 [1,00; 1,29] ; p = 0,047 RR: 0,88 [0,78; 1,00] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ positiver Effekt, Ausmaß: gering
SF-36v2 akut, psychischer Summenscore ⁱ	Anteil: 34,1 % vs. 29,4 % RR: 1,14 [0,93; 1,39]; p = 0,219	Effekt nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Anteil: 7,8 % vs. 3,9 % RR: 1,98 [1,07; 3,66] ; p = 0,027 RR: 0,51 [0,27; 0,93] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ negativer Effekt, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UE	Anteil: 7,0 % vs. 4,2 % RR: 1,65 [0,90; 3,02]; p = 0,115	Effekt nicht belegt
Infektionen	Anteil: 47,8 % vs. 43,9 % RR: 1,09 [0,93; 1,27]; p = 0,343	Effekt nicht belegt
schwerwiegende Infektionen	Anteil: 2,1 % vs. 1,5 % RR: 1,36 [0,47; 3,93]; p = 0,611	Effekt nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ausmaß der Effekte auf Endpunktebene: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population) (Fortsetzung)

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

Gesamtaussage

Tabelle 9 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zu den Effekten auf Basis der mITT-Population eingehen.

Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (mITT-Population)

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niedrige Krankheitsaktivität: Anhaltspunkt für einen positiven Effekt – Ausmaß: gering ▪ körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI): Anhaltspunkt für einen positiven Effekt – Ausmaß: gering <p>gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SF-36v2 akut, körperlicher Summenscore: Anhaltspunkt für einen positiven Effekt – Ausmaß: gering 	<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE: Anhaltspunkt für einen negativen Effekt – Ausmaß: gering
<p>MTX: Methotrexat; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey</p>	

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigen sich für die mITT-Population positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit. In den Kategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für

die Endpunkte niedrige Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus und SF-36v2 akut (körperlicher Summenscore) Anhaltspunkte für einen positiven Effekt mit dem Ausmaß gering. Beim Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität liegt der p-Wert für alle 3 Operationalisierungen nah am Signifikanzniveau von 0,05. Dies unterstreicht, dass es sich um nicht mehr als einen geringen Effekt handelt. Demgegenüber steht in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE) ein negativer Effekt mit dem Ausmaß gering.

Dabei ist zu beachten, dass in der mITT-Population 15,5 % der Patientinnen und Patienten keiner der beiden für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen zugeordnet werden können, da sie zusätzlich zu MTX mit einem weiteren cDMARD behandelt wurden. Es ist unklar, ob es sachgerecht ist, die mITT-Population zur Bewertung der relevanten Fragestellungen heranzuziehen, da keine Angaben vorliegen, die eine Beurteilung der Homogenität zwischen den Teilpopulationen (den beiden relevanten Teilpopulationen und den 15,5 % der Patientinnen und Patienten) ermöglichen.

In der Gesamtschau ist auf Basis der mITT-Population weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX für die Fragestellungen 2 und 3 belegt.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Baricitinib (Rheumatoide Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-14 [online]. 29.06.2017 [Zugriff: 05.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 521). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-14_Baricitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Lilly Deutschland. Baricitinib (Olumiant): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 30.03.2017 [Zugriff: 19.07.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/284/>.
3. European Medicines Agency. Olumiant: European public assessment report [online]. 15.12.2016 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.pdf.
4. Lilly. Olumiant 2 mg/4 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (mITT-Population)

Tabelle 10: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Baricitinib + MTX N = 487	Adalimumab + MTX N = 330
JADV		
Gesamtrate UE	384 (78,9)	253 (76,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43 (8,8)	22 (6,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	108 (22,2)	64 (19,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (6,0)	27 (8,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	233 (47,8)	145 (43,9)
Nasopharyngitis	59 (12,1)	48 (14,5)
Harnwegsinfektion	33 (6,8)	18 (5,5)
Bronchitis	31 (6,4)	13 (3,9)
Infektion der oberen Atemwege	27 (5,5)	16 (4,8)
Pharyngitis	16 (3,3)	18 (5,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	49 (10,1)	27 (8,2)
Untersuchungen	73 (15,0)	41 (12,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	54 (11,1)	23 (7,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75 (15,4)	45 (13,6)
Erkrankungen des Nervensystems	44 (9,0)	27 (8,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48 (9,9)	28 (8,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	34 (7,0)	40 (12,1)
Gefäßerkrankungen	26 (5,3)	31 (9,4)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 11: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Baricitinib + MTX N = 487	Adalimumab + MTX N = 330
JADV		
Gesamtrate SUE	38 (7,8)	13 (3,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (2,1)	5 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,0)	1 (0,3)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 12: Häufige Abbrüche wegen UE (mit Todesfällen) (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mITT-Population)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Baricitinib + MTX N = 487	Adalimumab + MTX N = 330
JADV		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	36 (7,4)	15 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (2,9)	7 (2,1)
Herpes zoster	9 (1,8)	5 (1,5)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		