

IQWiG-Berichte – Nr. 652

**Tofacitinib
(Rheumatoide Arthritis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-28
Version: 1.0
Stand: 27.07.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.05.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-28

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jacqueline Detert, Rheumatologisch-immunologische Arztpraxis Templin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Anke Penno
- Elena Bardach
- Judith Gibbert
- Marco Knelangen
- Katrin Nink
- Sonja Schiller
- Anke Schulz
- Thomas Kaiser

Schlagwörter: Tofacitinib, Rheumatoide Arthritis, Nutzenbewertung, NCT00853385, NCT02187055

Keywords: Tofacitinib, Rheumatoid Arthritis, Benefit Assessment, NCT00853385, NCT02187055

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	22
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	22
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	24
2.4.3 Ergebnisse	26
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	37
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	38
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	41
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	43
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	46
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	46
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	46
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	46
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	47
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	49
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	49
2.7.2.3.2 Studienpool	50

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	50
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	52
2.7.2.4.3	Ergebnisse	54
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	62
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	62
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	62
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	62
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	63
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	63
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	63
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	63
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	63
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	64
3	Kosten der Therapie	65
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	65
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	65
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	65
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	66
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	71
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	71
3.2.1	Behandlungsdauer	72
3.2.2	Verbrauch	72
3.2.3	Kosten.....	72
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	72
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	72

3.2.6	Versorgungsanteile	73
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	73
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	74
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	74
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	74
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	75
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	76
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
5	Literatur	79
Anhang A	– Selbst berechnete Metaanalysen.....	83
Anhang B	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	85
Anhang C	– Übersicht der vorgelegten Daten zu schwerwiegenden Infektionen	92
Anhang D	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib	4
Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	15
Tabelle 8: Übersicht der relevanten Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Gesamtpopulation)	20
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	21
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	23
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	25
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	28
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	33
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	39
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX	41
Tabelle 17: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
Tabelle 18: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	74
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	75
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	76
Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC ≥ 5 %, im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm ^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STANDARD, Gesamtpopulation)	85

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC ≥ 5 %, im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm ^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STRATEGY, Gesamtpopulation)	87
Tabelle 23: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm ^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STANDARD, Gesamtpopulation)	88
Tabelle 24: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm ^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STRATEGY, Gesamtpopulation)	89
Tabelle 25: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm ^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STANDARD, Gesamtpopulation)	90
Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm ^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STRATEGY, Gesamtpopulation)	91
Tabelle 27: Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zu schwerwiegenden Infektionen – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STANDARD + ORAL STRATEGY).....	92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (Operationalisierung DAS28-4 ESR $\leq 3,2$) für die relevante Teilpopulation (Non-Responder-Imputation)	83
Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (Operationalisierung DAS28-4 ESR $\leq 3,2$) für die relevante Teilpopulation (ZVT-Imputation mit Varianzkorrektur)	83
Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt SUEs für die relevante Teilpopulation	83
Abbildung 4: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) für die relevante Teilpopulation (Differenz der Ereignisse aus Gesamtpopulation und bDMARD-vorbehandelter Patientenpopulation).....	84
Abbildung 5: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) für die Gesamtpopulation (Daten aus Studienbericht der ORAL STRATEGY-Studie).....	84
Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) für die relevante Teilpopulation (Daten aus Addendum A17-43 zur Erstbewertung von Tofacitinib).....	84

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide
ACR	American College of Rheumatology
ALC	absolute Lymphozytenzahl
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bDMARD	biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
BID	2-mal täglich
CDAI	Clinical Disease Activity Index
cDMARD	klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
DAS28-4	Disease-Activity-Score-28-4
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MOS	Medical Outcomes Study
MTX	Methotrexat
NRI	Non-Responder-Imputation
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)

Abkürzung	Bedeutung
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
SIE	Serious Infection Event
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WLQ	Fragebogen zur Erfassung der durch Krankheit verursachten Einschränkungen im Arbeitsleben
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment-General Health
WPAI-SHP	Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2018 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 26.04.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 19.10.2017 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.05.2018 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tofacitinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Tofacitinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe VerfO des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tofacitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem biotechnologisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist.

Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 und des zugehörigen Addendums A17-43. Die Fragestellung bezieht sich gemäß der Befristungsgründe des G-BA ausschließlich auf die Kombinationstherapie von Tofacitinib mit MTX. Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die vorliegende Nutzenbewertung von Tofacitinib die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kombinationstherapie Tofacitinib + MTX ▪ Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist^b	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 und des zugehörigen Addendums A17-43: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen, sowie Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den dargestellten Therapieoptionen wählt er Adalimumab aus.

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

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung werden wie in der Erstbewertung zu Tofacitinib die beiden Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY eingeschlossen. Beide Studien sind aus der Erstbewertung von Tofacitinib bekannt. Aufgrund der Zusammenfassung der relevanten Patientenpopulationen der Erstbewertung durch den G-BA unterscheidet sich in der vorliegenden Nutzenbewertung die zu bewertende, d. h. relevante, Teilpopulation von denen der Erstbewertung.

Beide Studien sind randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studien der Phase III (ORAL STANDARD) bzw. der Phase IIIb/IV (ORAL STRATEGY). Eingeschlossen wurden jeweils erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben.

In der Studie ORAL STANDARD wurden insgesamt 717 Patientinnen und Patienten auf die Arme Tofacitinib 5 mg BID + MTX (204 Patientinnen und Patienten), Tofacitinib 10 mg BID + MTX (201 Patientinnen und Patienten), Adalimumab + MTX (204 Patientinnen und Patienten) und Placebo + MTX (2 Placeboarme mit jeweils 56 bzw. 52 Patientinnen und Patienten) randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind ausschließlich die Studienarme Tofacitinib 5 mg BID + MTX sowie Adalimumab + MTX relevant, sodass sich die nachfolgende Beschreibung nur auf diese beiden Studienarme bezieht.

In der Studie ORAL STRATEGY wurden insgesamt 1152 Patientinnen und Patienten auf die Arme Tofacitinib (386 Patientinnen und Patienten), Tofacitinib + MTX (378 Patientinnen und Patienten) und Adalimumab + MTX (388 Patientinnen und Patienten) randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind die Studienarme Tofacitinib + MTX sowie Adalimumab + MTX relevant, sodass sich die nachfolgende Beschreibung nur auf diese beiden Studienarme bezieht.

In beiden Studien wurde Tofacitinib im Interventionsarm zulassungsgemäß 2-mal täglich als 5 mg Tablette oral verabreicht, alle 2 Wochen erfolgte eine subkutane Placebo-Injektion. Im Vergleichsarm erfolgte jeweils zulassungsgemäß alle 2 Wochen eine subkutane Adalimumab-Injektion, 2-mal täglich wurde Placebo als Tablette oral verabreicht. Alle Patientinnen und Patienten erhielten begleitend eine MTX-Therapie.

Die geplante Behandlungszeit betrug in beiden Studien 12 Monate.

Relevante Patientenpopulation

Die Gesamtpopulationen der eingeschlossenen Studien umfassen Patientinnen und Patienten, die erstmals mit einem bDMARD behandelt werden. Diese sind für die vorliegende Bewertung relevant und stellen eine Zusammenfassung zweier Teilpopulationen der Erstbewertung dar. Daneben wurden in beiden Studien auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits mit einem bDMARD vorbehandelt waren und nicht Teil der vorliegenden Fragestellung sind.

Da die Abweichungen zwischen den Gesamtpopulationen und zusammengefasstem Patientenkollektiv der relevanten Teilpopulationen weniger als 20 % umfassen, können Daten der Gesamtpopulation hilfsweise herangezogen werden. In Situationen, in denen nicht ausreichend sicher ist, dass sich aus der Gesamtpopulation Aussagen für die relevante Teilpopulation treffen lassen, werden Auswertungen der relevanten Teilpopulation berechnet und herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird für die Gesamtmortalität und den Endpunkt Abbruch wegen UEs in beiden Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für alle weiteren UE-Endpunkte wird für die Studie ORAL STANDARD mit hoch, für die Studie ORAL STRATEGY mit niedrig bewertet. Für alle Endpunkte zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial in beiden Studien als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY ist in den Gesamtpopulationen der für diese Nutzenbewertung relevanten Studienarme 1 Todesfall aufgetreten. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Remission

Für den Endpunkt Remission zeigt sich für keine der eingeschlossenen Operationalisierungen (Clinical Disease Activity Index [CDAI] $\leq 2,8$; Simplified Disease Activity Index [SDAI] $\leq 3,3$ und boolesche Definition) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Niedrige Krankheitsaktivität

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich für die Operationalisierung Disease-Activity-Score-28-4 Erythrozytensedimentationsrate (DAS28-4 ESR) $\leq 3,2$ in der Metaanalyse

der Gesamtpopulationen der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tofacitinib + MTX. Für die Metaanalyse der relevanten Teilpopulation ist dieser Effekt ebenfalls signifikant, zeigt sich aber nicht konsistent über die Sensitivitätsanalysen. Der Effekt zuungunsten von Tofacitinib + MTX wird aber insbesondere weder von der Operationalisierung DAS28-4 C-reaktives-Protein (DAS28-4 CRP) $\leq 3,2$ noch von den Operationalisierungen SDAI ≤ 11 oder CDAI ≤ 10 bestätigt. Letztere (CDAI ≤ 10) beinhaltet als einzige Operationalisierung keine Erhebung eines Entzündungsparameters (CRP oder ESR) und ist daher unbeeinflusst von substanzspezifischen Effekten auf diese Laborwerte ohne klinisches Korrelat.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Weitere Morbiditätsendpunkte

Für die weiteren eingeschlossenen Morbiditätsendpunkte:

- druckschmerzhaft Gelenke
- geschwollene Gelenke
- Schmerz (gemessen anhand einer visueller Analogskala [VAS])
- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS)
- Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue [FACIT-Fatigue])
- körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [HAQ-DI])
- Schlafprobleme (Medical Outcome Study [MOS] Schlafscore)
- Gesundheitszustand (EuroQol 5 Dimensions [EQ-5D]-VAS)

zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 akut

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) und Infektionen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Schwerwiegende Infektionen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen zeigt sich für die Gesamtpopulation und die relevante Teilpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tofacitinib + MTX. Daraus ergibt sich für den Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist, zeigt sich ausschließlich ein negativer Effekt für Tofacitinib + MTX bei schwerwiegenden Infektionen. Schwerwiegende Infektionen stellen neben SUEs den wesentlichen Grund für die Befristung der Erstbewertung von Tofacitinib bei bDMARD-naiven Patienten dar. Insgesamt ergibt die erneute Bewertung von Tofacitinib einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Tofacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

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

Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kombinationstherapie Tofacitinib + MTX ■ Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist ^b	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 und des zugehörigen Addendums A17-43: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen, sowie Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem biotechnologisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist.

Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib [3] entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 [4] und des zugehörigen Addendums A17-43 [5]. Die Fragestellung bezieht sich gemäß der Befristungsgründe des G-BA ausschließlich auf die Kombinationstherapie von Tofacitinib mit MTX. Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die vorliegende Nutzenbewertung von Tofacitinib die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kombinationstherapie Tofacitinib + MTX ▪ Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist^b	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib [3] entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 [4] und des zugehörigen Addendums A17-43 [5]: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen, sowie Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den dargestellten Therapieoptionen wählt er Adalimumab aus.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tofacitinib (Stand zum 05.03.2018)
- bibliografische Recherche zu Tofacitinib (letzte Suche am 07.03.2018)
- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (letzte Suche am 05.03.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (letzte Suche am 14.05.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
A3921064 (ORAL STANDARD ^b)	ja	ja	nein
A3921187 (ORAL STRATEGY ^b)	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. MTX: Methotrexat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Beide Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind aus der Erstbewertung von Tofacitinib bekannt [6]. Aufgrund der Zusammenfassung der relevanten Patientengruppen der Erstbewertung durch den G-BA unterscheidet sich in der vorliegenden Nutzenbewertung die zu bewertende, d. h. relevante, Teilpopulation von denen der Erstbewertung (siehe Tragende Gründe des G-BA [3] sowie nachfolgenden Abschnitt 2.3.2).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ORAL STANDARD	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und ▪ unzureichendem Ansprechen unter MTX ▪ einer kontinuierlichen Einnahme von MTX seit ≥ 4 Monaten ▪ stabile Dosis MTX von 7,5 mg bis 25 mg wöchentlich ≥ 6 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation	▪ Tofacitinib 5 mg BID + MTX (N = 204) ▪ Tofacitinib 10 mg BID + MTX (N = 201)^b ▪ Placebo $\rightarrow$ Tofacitinib 5 mg BID + MTX (N = 56)^b ▪ Placebo $\rightarrow$ Tofacitinib 10 mg BID + MTX (N = 52)^b ▪ Adalimumab 40 mg + MTX (N = 204) Davon relevante ausgewertete Teilpopulation^c: ▪ Tofacitinib 5 mg BID + MTX (n = 186) ▪ Adalimumab 40 mg + MTX (n = 182)	Screening: 1 Monat Behandlung: 12 Monate^d Nachbeobachtung: 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Sicherheit)	115 Zentren in Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Chile, Costa Rica, Dänemark, Deutschland, Dominikanische Republik, Finnland, Kanada, Korea, Kroatien, Mexico, Philippinen, Polen, Slowakei, Spanien, Thailand, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich 05/2009–03/2011	primär: ▪ ACR20 zu Monat 6 ▪ HAQ-DI zu Monat 3 ▪ DAS28-4 ESR < 2,6 zu Monat 6 sekundär: ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
(Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ORAL STRATEGY	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und ▪ unzureichendem Ansprechen unter MTX ▪ einer kontinuierlichen Einnahme von MTX seit ≥ 4 Monaten ▪ stabile orale Dosis MTX von 15 mg bis 25 mg wöchentlich ≥ 6 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation (Umstellung von parenteralem MTX auf orales MTX seit ≥ 6 Wochen)	▪ Tofacitinib 5 mg BID^b (N = 386) ▪ Tofacitinib 5 mg BID + MTX (N = 378) ▪ Adalimumab 40 mg + MTX (N = 388) Davon relevante ausgewertete Teilpopulation^c: ▪ Tofacitinib 5 mg BID + MTX (n = 347) ▪ Adalimumab 40 mg + MTX (n = 351)	Screening: bis zu 52 Tage Behandlung: 12 Monate Beobachtung: 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Sicherheit)	199 Zentren in Argentinien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Kanada, Chile, Tschechische Republik, Estland, Israel, Lettland, Litauen, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Korea, Rumänien, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Vereinigtes Königreich und USA 08/2014–12/2016	primär: ▪ ACR50 zu Monat 6 sekundär: ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
(Fortsetzung)

- a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung / aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.
- b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
- c: Patientinnen und Patienten die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist. Zahlen entsprechen der FAS-Safety Patientenpopulation. Für die ORAL STRATEGY-Studie entspricht die FAS-Safety- der FAS-Wirksamkeitspopulation. In der ORAL STANDARD-Studie wurden 3 bzw. 2 Patientinnen und Patienten (Tofacitinib + MTX- bzw. Adalimumab + MTX-Arm) aufgrund der Nichteinhaltung von GCP-Richtlinien des Studienzentrums von Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.
- d: Während der 6-monatigen doppelblinden placebokontrollierten Studienphase wurden alle Patientinnen und Patienten aus den beiden Placeboarmen mit unzureichendem Ansprechen^e zu Monat 3 auf den jeweiligen doppelblinden aktiven Extensionsarm umgestellt, spätestens erfolgte zu Monat 6 die Umstellung zu Tofacitinib 5 mg bzw. 10 mg.
- e: Ein unzureichendes Ansprechen nach 3 Monaten ist definiert als das Fehlen einer Verbesserung um mindestens 20 % in sowohl TJC als auch SJC im Vergleich zu Studienbeginn.

ACR: American College of Rheumatology; BID: 2-mal täglich; bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS28-4: Disease-Activity-Score-28-4; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FAS: Full Analysis Set; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; GCP: Good clinical Practice; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SJC: Anzahl der geschwollenen Gelenke; TJC: Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Intervention	Vergleich
ORAL STANDARD	Tofacitinib 5 mg oral, 2-mal/Tag (morgens und abends im Abstand von 12 Stunden) für 12 Monate + Placebo subkutan (Injektionen), alle 2 Wochen für 12 Monate	Adalimumab 40 mg subkutan, alle 2 Wochen für 12 Monate + Placebo oral (Tabletten), 2-mal/Tag (morgens und abends im Abstand von 12 Stunden) für 12 Monate
Vor- und Begleitmedikation ▪ MTX: Fortführung der seit ≥ 4 Monaten bestehenden oralen oder parenteralen MTX-Therapie, ≥ 6 Wochen in stabiler Dosis (7,5–25 mg/Woche) vor Gabe der 1. Studienmedikation ▪ Folsäure Supplement ▪ NSAIDs, Analgetika^a und orale Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent): erlaubt in stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation; Dosis konnte aus Sicherheitsgründen angepasst werden ▪ i. a. Kortikosteroide waren ab der Studienvsiste zu Monat 6 erlaubt (in ≤ 2 Gelenken) Nicht erlaubte Begleitmedikation ▪ i. v. und i. m. Kortikosteroide, Biologika^b und DMARDs (exkl. MTX)^b ▪ CYP3A4/-5/-7-Inhibitoren und CYP3A-Induktoren ▪ Lebendimpfstoffe		
ORAL STRATEGY	Tofacitinib 5 mg oral, 2-mal/Tag (morgens und abends im Abstand von 12 Stunden) für 12 Monate + Placebo subkutan (Injektionen), alle 2 Wochen für 12 Monate	Adalimumab 40 mg subkutan, alle 2 Wochen für 12 Monate + Placebo oral (Tabletten), 2-mal/Tag (morgens und abends im Abstand von 12 Stunden) für 12 Monate
Vor- und Begleitmedikation ▪ MTX: Fortführung der seit ≥ 4 Monaten bestehenden MTX-Therapie (15–25 mg/Woche), Umstellung von parenteraler zu oraler MTX-Therapie in stabiler Dosis ≥ 6 Wochen vor Gabe der 1. Studienmedikation ▪ Folsäure Supplement ▪ NSAIDs, Analgetika^c und orale Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent): erlaubt in stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation; Dosis konnte aus Sicherheitsgründen angepasst werden ▪ i. a. Kortikosteroide waren ab der Studienvsiste zu Monat 6 erlaubt (in ≤ 2 Gelenken) ▪ Zoster-Impfstoff: Visite 1 (28 Tage vor der ersten Studienmedikation) bei Patientinnen und Patienten ≥ 50 Jahre ▪ Auffrischung aller empfohlenen Impfungen vor Studienbeginn wird empfohlen Nicht erlaubte Begleitmedikation ▪ i. v. und i. m. Kortikosteroide, Biologika^d und DMARDs (exkl. MTX)^d ▪ CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren und CYP3A4-Induktoren ▪ Lebendimpfstoffe		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fortsetzung)

a: Folgende Gesamtdosierungen durften nicht überschritten werden: Paracetamol: $\geq 2,6$ g/Tag; Opiate: ≥ 30 mg/Tag Morphin (oral); als Rescue-Therapie war eine Gabe an ≤ 10 aufeinanderfolgenden Tagen möglich, andernfalls musste die Studie abgebrochen werden; keine Gabe der Rescue-Therapie 24 Stunden vor einer Studienvsiste.
b: Biologika und DMARDs (exkl. MTX) mussten 4 bis 12 Wochen bzw. 1 Jahr (Rituximab) vor Studienbeginn abgesetzt werden.
c: Folgende Gesamtdosierungen durften nicht überschritten werden: Paracetamol: lokal zugelassene Dosierung; Opiate: ≥ 30 mg/Tag Morphin (oral); als Rescue-Therapie war eine Gabe von Opiaten/Paracetamol an ≤ 10 aufeinanderfolgenden Tagen möglich, andernfalls musste die Studie abgebrochen werden; keine Gabe der Rescue-Therapie 24 Stunden vor einer Studienvsiste.
d: Biologika und DMARDs (exkl. MTX) mussten 4 bis 20 Wochen bzw. 1 Jahr (Rituximab) vor Studienbeginn abgesetzt werden.
CYP: Cytochrom P450; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; exkl.: exklusive, i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; MTX: Methotrexat; NSAID: nicht steroidal Entzündungshemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

ORAL STANDARD

Die Studie ORAL STANDARD ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie der Phase III. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben.

Insgesamt wurden 717 Patientinnen und Patienten auf die Arme Tofacitinib 5 mg BID + MTX (204 Patientinnen und Patienten), Tofacitinib 10 mg BID + MTX (201 Patientinnen und Patienten), Adalimumab + MTX (204 Patientinnen und Patienten) und Placebo + MTX (2 Placeboarme mit jeweils 56 bzw. 52 Patientinnen und Patienten) randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind ausschließlich die Studienarme Tofacitinib 5 mg BID + MTX sowie Adalimumab + MTX relevant, sodass sich die nachfolgende Beschreibung nur auf diese beiden Studienarme bezieht.

Im Interventionsarm wurde Tofacitinib zulassungsgemäß 2-mal täglich als 5-mg-Tablette oral verabreicht, alle 2 Wochen erfolgte eine subkutane Placebo-Injektion. Im Vergleichsarm erfolgte zulassungsgemäß alle 2 Wochen eine subkutane Adalimumab-Injektion, 2-mal täglich wurde Placebo als Tablette oral verabreicht. Alle Patientinnen und Patienten erhielten begleitend eine MTX-Therapie.

Als Rescue-Therapie konnten die Patienten eine begleitende Analgetika-Therapie mit Paracetamol (bis zu 2,6 g/Tag) oder Opioiden (bis zu 30 mg oder äquivalent) für maximal 10 aufeinanderfolgende Tage erhalten.

Die geplante Behandlungszeit betrug 12 Monate.

Die primären Endpunkte der Studie ORAL STANDARD waren die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20) von Studienbeginn

zu Monat 6, sowie der Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) zu Monat 3 und der Disease-Activity-Score-28-4 Erythrozytensedimentationsrate (DAS28-4 ESR) $< 2,6$ zu Monat 6. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben.

ORAL STRATEGY

Die Studie ORAL STRATEGY ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie der Phase IIIb/IV. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben.

Insgesamt wurden 1152 Patientinnen und Patienten auf die Arme Tofacitinib (386 Patientinnen und Patienten), Tofacitinib + MTX (378 Patientinnen und Patienten) und Adalimumab + MTX (388 Patientinnen und Patienten) randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind die Studienarme Tofacitinib + MTX sowie Adalimumab + MTX relevant, sodass sich die nachfolgende Beschreibung nur auf diese beiden Studienarme bezieht.

Im Interventionsarm wurde Tofacitinib zulassungsgemäß 2-mal täglich als 5-mg-Tablette oral verabreicht, alle 2 Wochen erfolgte eine subkutane Placebo-Injektion. Im Vergleichsarm erfolgte zulassungsgemäß alle 2 Wochen eine subkutane Adalimumab-Injektion, 2-mal täglich wurde Placebo als Tablette oral verabreicht. Alle Patientinnen und Patienten erhielten begleitend eine orale MTX-Therapie.

Die geplante Behandlungszeit betrug 12 Monate.

Der primäre Endpunkt der Studie ORAL STRATEGY war die Verbesserung der ACR-Kriterien um 50 % (ACR50) von Studienbeginn bis Monat 6. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UE erhoben.

Relevante Patientenpopulation

Die Gesamtpopulationen der eingeschlossenen Studien umfassen zum größten Teil Patientinnen und Patienten, die erstmals mit einem bDMARD behandelt werden. Diese sind für die vorliegende Bewertung relevant und stellen eine Zusammenfassung zweier Teilpopulationen der Erstbewertung dar. Daneben wurden in beiden Studien auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits mit einem bDMARD vorbehandelt waren und nicht Teil der vorliegenden Fragestellung sind. Hierbei handelt es sich um 9 % der Patientinnen und Patienten der Studie ORAL STANDARD und 8 % der Patientinnen und Patienten der Studie ORAL STRATEGY (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Übersicht der relevanten Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie Patientenpopulation	ORAL STANDARD		ORAL STRATEGY	
	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N ^a = 198	N ^a = 199	N ^a = 376	N ^a = 386
Patientenpopulation 2 der Erstbewertung A17-18 und A17-43 ^b	81 (40,9°)	76 (38,2°)	241 (64,1°)	216 (56,0°)
Patientenpopulation 3 der Erstbewertung A17-18 und A17-43 ^d	102 (51,5°)	104 (52,3°)	106 (28,2°)	135 (35,0°)
relevante Teilpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung ^e	183 (92,4) ^c	180 (90,5) ^c	347 (92,3) ^c	351 (90,9) ^c
Für die vorliegende Fragestellung nicht relevante Patientenpopulation ^f	15 (7,6°)	19 (9,5°)	29 (7,7°)	35 (9,1°)
a: Die Patientenzahlen basieren auf der FAS-Wirksamkeits-Gesamtpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. Für die ORAL STRATEGY-Studie entspricht die FAS-Sicherheits- der FAS-Wirksamkeitspopulation. In der ORAL STANDARD-Studie wurden 3 bzw. 2 Patientinnen und Patienten (Tofacitinib + MTX- bzw. Adalimumab + MTX-Arm) aufgrund Nichteinhaltung von GCP-Richtlinien des Studienzentrums von Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen. b: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 cDMARD c: eigene Berechnung d: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren cDMARDs e: Patientinnen und Patienten, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist. Dies entspricht den zusammengefassten Patientenpopulationen 2 und 3 der Erstbewertung von Tofacitinib. f: Patientinnen und Patienten, die bei Studieneinschluss schon mit einem bDMARD vorbehandelt waren. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der in die FAS-Wirksamkeitspopulation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

In den Befristungsgründen für die Erstbewertung hat der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss beschrieben, dass der pU nach Ablauf der Befristung gemeinsame Auswertungen der beiden Studien sowie Metaanalysen für das im laufenden Verfahren zusammengefasste Patientenkollektiv vorlegen soll [3]. Dieser Anforderung kommt der pU nur eingeschränkt nach. So schließt der pU in der Bewertung des Zusatznutzens primär die Gesamtpopulationen der Patientinnen und Patienten beider Studien ein. Er begründet dies damit, dass der Anteil nicht relevanter Patientendaten mit unter 10 % als geringfügig einzuschätzen sei. Dieses Vorgehen wäre jedoch nur adäquat, wenn Auswertungen für die relevante Patientenpopulation für den pU nicht verfügbar sind. Dies ist hier nicht der Fall (siehe ausführlichen Kommentar in Abschnitt 2.7.2.4.1).

Da die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien jeweils zu mehr als 80 % aus den zusammengefassten Patientenkollektiven, also der für diese Bewertung relevanten

Teilpopulation besteht, können Daten der Gesamtpopulation, wie vom pU dargestellt, jedoch hilfsweise herangezogen werden. Der pU hat zusätzlich Analysen vorgelegt, aus denen sich geeignete Metaanalysen für die relevante Teilpopulation für binäre Endpunkte selbst berechnen lassen (zur Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Metaanalysen zur relevanten Teilpopulation siehe Abschnitt 2.7.2.2). In Situationen, in denen nicht ausreichend sicher ist, dass sich aus der Gesamtpopulation Aussagen für die relevante Teilpopulation treffen lassen, werden daher, abweichend vom pU, Auswertungen der relevanten Teilpopulation selbst berechnet und herangezogen (siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.7.2.2).

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien. Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation liegen nicht vor.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Gesamtpopulation)

Studie Charakteristika Kategorie	ORAL STANDARD		ORAL STRATEGY	
	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX
	N ^a = 198	N ^a = 199	N ^a = 376	N ^a = 386
Alter [Jahre], MW (SD)	53 (12)	53 (12)	50 (13)	51 (13)
Geschlecht [w / m], %	85 / 15	79 / 21	83 / 17	83 / 17
Region, n (%)				
Europa	110 (56)	110 (55)	150 (40)	154 (40)
USA / Kanada	35 (18)	34 (17)	71 (19)	73 (19)
Lateinamerika	20 (10)	21 (11)	91 (24)	92 (24)
sonstige	33 (17)	34 (17)	64 (17)	67 (17)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	7,7 (7,7)	8,2 (7,6)	7,5 (7,0)	8,2 (7,3)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,5 (0,6)	1,5 (0,6)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^b , MW (SD)	15,8 (6,8)	14,3 (7,1)	15,6 (6,5)	15,1 (6,7)
Anzahl geschwollener Gelenke ^b , MW (SD)	11,6 (5,2)	11,2 (5,7)	11,8 (5,7)	11,0 (5,3)
Rheumafaktor-Status, n (%)				
positiv	131 (66)	133 (67)	166 (44)	167 (43)
negativ	62 (31)	63 (32)	94 (25)	95 (25)
unbekannt	5 (3)	3 (2)	116 (31)	124 (32)
ACPA-Status, n (%)				
positiv	142 (72)	147 (74)	191 (51)	206 (53)
negativ	54 (27)	50 (25)	70 (19)	60 (16)
unbekannt	2 (1)	2 (1)	115 (31)	120 (31)
DAS28-4 ESR, n (%)				
< 2,6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2,6–3,2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
> 3,2–≤ 5,1	10 (5)	18 (9)	19 (5)	37 (10)
> 5,1	182 (92)	174 (87)	353 (94)	344 (89)
unbekannt	6 (3)	7 (4)	4 (1)	5 (1)
Vortherapie ^c				
1 cDMARD	83 (41,3 ^d)	78 (38,8 ^d)	241 (64,1 ^d)	216 (56,0 ^d)
> 1 cDMARD	103 (51,2 ^d)	104 (51,7 ^d)	106 (21,2 ^d)	135 (35,0 ^d)
≥ 1 bDMARD	15 (7,5 ^d)	19 (9,5 ^d)	29 (7,7 ^d)	35 (9,1 ^d)
Therapieabbruch, n (%)	54 (26)	42 (21)	73 (19)	74 (19)
Studienabbruch, n (%)	54 (26)	42 (21)	73 (19)	74 (19)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

a: Die Patientenzahlen basieren auf der FAS-Wirksamkeitspopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b: basierend auf 28 Gelenken
c: Zahlen entsprechen der FAS-Sicherheits-Patientenpopulation. Für die ORAL STRATEGY-Studie entspricht die FAS-Sicherheits- der FAS-Wirksamkeitspopulation. In der ORAL STANDARD-Studie wurden 3 bzw. 2 Patientinnen und Patienten (Tofacitinib + MTX- bzw. Adalimumab + MTX-Arm) aufgrund der Nichteinhaltung von GCP-Richtlinien des Studienzentrums von Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.
d: eigene Berechnung
ACPA: Antikörper gegen citrullinierte Peptide; bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS28-4: Disease-Activity-Score-28-4; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FAS: Full Analysis Set; GCP: Good clinical Practice; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; m: männlich; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der in die FAS-Wirksamkeitspopulation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Die Patientencharakteristika sind zwischen den relevanten Studienarmen, sowohl in der ORAL STANDARD-, als auch in der ORAL STRATEGY-Studie, ausgewogen. Es zeigen sich auch keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien.

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ORAL STANDARD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission
 - niedrige Krankheitsaktivität
 - druckschmerzhaftes Gelenke
 - geschwollene Gelenke
 - Schmerz, gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS)
 - globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten, gemessen anhand einer VAS
 - Fatigue, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)
 - körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des HAQ-DI
 - Schlafprobleme, gemessen anhand des Medical Outcome Study (MOS) Schlafscore
 - Gesundheitszustand, gemessen anhand der EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D)-VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen über den körperlichen und psychischen Summenscore des Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen
 - schwerwiegende Infektionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Endpunkte															
	Gesamtmortalität	Remission (CDAI $\leq 2,8$, SDAI $\leq 3,3$, boolesche Definition)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $\leq 3,2$, DAS28-4 CRP $\leq 3,2$, CDAI ≤ 10 , SDAI ≤ 11)	Druckschmerzhaftes Gelenke ^a	Geschwollene Gelenke ^a	Schmerz (VAS)	Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^b	Schwerwiegende Infektionen ^b
ORAL STANDARD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	- ^c	ja	ja	- ^d	ja	ja	ja	ja	ja
ORAL STRATEGY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	- ^c	ja	ja	ja	ja	ja

a: basierend auf 28 Gelenken
 b: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 c: Endpunkt nicht erhoben
 d: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung
 CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28-4: Disease-Activity-Score-28-4; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions;
 ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MOS: Medical Outcome Study; 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

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Endpunkte																
	Studienbene	Gesamtmortalität	Remission (CDAI $\leq 2,8$, SDAI $\leq 3,3$, boolesche Definition)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $\leq 3,2$, DAS28-4 CRP $\leq 3,2$, CDAI ≤ 10 , SDAI ≤ 11)	Druckschmerzhaft Gelenke ^a	Geschwollene Gelenke ^a	Schmerz (VAS)	Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^b	Schwerwiegende Infektionen ^b
ORAL STANDARD	N	N	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^d	H ^d	- ^e	H ^c	H ^c	- ^f	H ^c	H ^g	N	H ^g	H ^g
ORAL STRATEGY	N	N	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^d	H ^d	H ^d	H ^c	H ^c	- ^e	H ^c	N	N	N	N

a: basierend auf 28 Gelenken
b: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
c: hoher Anteil ersetzter Werte (> 15 %)
d: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %)
e: Endpunkt nicht erhoben
f: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.
g: zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Anteil an Patientinnen und Patienten, die potenziell unvollständig beobachtet wurden
CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28-4: Disease-Activity-Score-28-4; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions;
ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; H: hoch; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; N: niedrig; 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

Das Verzerrungspotenzial wird für die Gesamtmortalität und den Endpunkt Abbruch wegen UEs – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – in beiden Studien als niedrig eingestuft. Ebenfalls in Übereinstimmung mit dem pU wird das Verzerrungspotenzial für alle weiteren UE-Endpunkte der ORAL STRATEGY-Studie mit niedrig bewertet.

Allerdings wird das Verzerrungspotenzial für alle weiteren UE-Endpunkte der Studie ORAL STANDARD mit hoch bewertet. Dies ist insbesondere in dem zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteil an Patientinnen und Patienten, die potenziell unvollständig beobachtet wurden, begründet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab.

Für die stetigen Endpunkte Schmerz und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität in beiden Studien, sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand der Studie ORAL STRATEGY, wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten als hoch bewertet. Für alle weiteren (dichotomen) Endpunkte zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial in beiden Studien als hoch eingestuft, da der Anteil an ersetzten Werten > 15 % liegt und damit keine adäquate Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips gegeben ist. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der alle eingeschlossenen Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, mit Ausnahme der Operationalisierung DAS28-4 ESR $\leq 3,2$ des Endpunkts niedrige Krankheitsaktivität der ORAL STANDARD-Studie, mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.7.2.4.2.

Abschließende Bewertung der Aussagesicherheit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib liegen 2 relevante Studien vor. In die Bewertung der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte geht die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte ein. Dabei wird berücksichtigt, ob die Ergebnisse in nur einer oder in beiden Studien vorliegen sowie die qualitative Ergebnissicherheit der einzelnen Studien. Auf Basis dieser Methodik kann für die Gesamtmortalität und für alle UE-Endpunkte maximal ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle weiteren Endpunkte können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials in beiden Studien maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Tofacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist, zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Der pU hat in seinem Dossier abweichend von den Vorgaben des G-BA primär Ergebnisse und Metaanalysen für die Gesamtpopulationen vorgelegt, sowie zusätzlich Metaanalysen, die die ursprünglichen Fragestellungen der Erstbewertung abbilden. Aus diesen lassen sich die Metaanalysen für die relevante Teilpopulation für die binären Endpunkte berechnen. Da circa 90 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der für die Fragestellung relevanten Teilpopulation angehören, wird für die vorliegende Nutzenbewertung folgendermaßen vorgegangen:

- Sofern, anhand eines p-Werts von $> 0,1$ in der Gesamtpopulation, auch für die Teilpopulation das Ergebnis hinreichend sicher als nicht statistisch signifikant eingeschätzt wird, werden die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Gesamtpopulation aus einem Metaanalyseverfahren mit festem Effekt herangezogen.
- Liegt für die Gesamtpopulation ein p-Wert $\leq 0,1$ vor, werden die Ergebnisse für die zusammengefassten relevanten Teilpopulationen aus einem Metaanalyseverfahren mit festem Effekt selbst berechnet. Dadurch werden bei statistisch signifikanten Effekten grundsätzlich die Ergebnisse der Teilpopulation zur Ausmaßbestimmung herangezogen.

Eine ausführliche Kommentierung der Datensituation findet sich in Abschnitt 2.7.2.2. Forest Plots der selbst berechneten Metaanalysen finden sich in Anhang A. Ergebnisse zu häufigen UEs für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor, die der Gesamtpopulation sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	0 (0)	201	1 (0,5)	n. b.
ORAL STRATEGY	376	0 (0)	386	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Morbidität – Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung					
Remission					
CDAI $\leq$ 2,8 (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	28 (14,5)	197	23 (11,7)	1,24 [0,74; 2,08]; 0,408
ORAL STRATEGY	376	70 (18,6)	386	65 (16,8)	1,11 [0,81; 1,50]; 0,521
Gesamt					1,14 [0,88; 1,49]; 0,324 ^a
SDAI $\leq$ 3,3 (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	28 (14,5)	197	25 (12,7)	1,14 [0,69; 1,89]; 0,601
ORAL STRATEGY	376	61 (16,2)	386	62 (16,1)	1,01 [0,73; 1,40]; 0,952
Gesamt					1,05 [0,80; 1,38]; 0,733 ^a
boolesche Definition (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	20 (10,4)	197	17 (8,6)	1,20 [0,65; 2,22]; 0,560
ORAL STRATEGY	376	49 (13,0)	386	47 (12,2)	1,07 [0,74; 1,56]; 0,722
Gesamt					1,11 [0,80; 1,52]; 0,540 ^a
niedrige Krankheitsaktivität					
DAS28-4 ESR $\leq$ 3,2 (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	174	35 (20,1)	176	50 (28,4)	0,71 [0,49; 1,03]; 0,073
ORAL STRATEGY	376	102 (27,1)	386	128 (33,2)	0,82 [0,66; 1,02]; 0,071
Gesamt					0,79 [0,65; 0,95]; 0,013 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
niedrige Krankheitsaktivität (Fortsetzung)					
DAS28-4 ESR ≤ 3,2 (relevante Teilpopulation)					
ORAL STANDARD	161 ^b	33 (20,5) ^b	157 ^b	43 (27,4) ^b	0,75 [0,50; 1,11] ^c ; n. b.
ORAL STRATEGY	347 ^b	96 (27,7) ^b	351 ^b	117 (33,3) ^b	0,83 [0,66; 1,04] ^c ; n. b.
Gesamt					0,81 [0,66; 0,98]; 0,033 ^d
DAS28-4 CRP ≤ 3,2 (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	88 (45,6)	197	86 (43,7)	1,04 [0,84; 1,30]; 0,700
ORAL STRATEGY	376	175 (46,5)	386	201 (52,1)	0,89 [0,77; 1,03]; 0,128
Gesamt					0,94 [0,83; 1,06]; 0,308 ^a
CDAI ≤ 10 (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	86 (44,6)	197	73 (37,1)	1,20 [0,95; 1,53]; 0,133
ORAL STRATEGY	376	188 (50,0)	386	202 (52,3)	0,96 [0,83; 1,10]; 0,520
Gesamt					1,02 [0,91; 1,15]; 0,734 ^a
SDAI ≤ 11 (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	88 (45,6)	197	75 (38,1)	1,20 [0,95; 1,52]; 0,133
ORAL STRATEGY	376	187 (49,7)	386	204 (52,8)	0,94 [0,82; 1,08]; 0,390
Gesamt					1,01 [0,90; 1,14]; 0,868 ^a
druckschmerzhaftes Gelenke ^e (≤ 1, Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	54 (28,0)	197	60 (30,5)	0,92 [0,67; 1,25]; 0,591
ORAL STRATEGY	376	134 (35,6)	386	147 (38,1)	0,94 [0,78; 1,13]; 0,485
Gesamt					0,93 [0,79; 1,09]; 0,379 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
geschwollene Gelenke ^e (≤ 1, Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	83 (43,0)	197	77 (39,1)	1,10 [0,87; 1,40]; 0,432
ORAL STRATEGY	376	190 (50,5)	386	203 (52,6)	0,96 [0,84; 1,10]; 0,570
Gesamt					1,00 [0,89; 1,13]; 0,990 ^a
Fatigue (FACIT-Fatigue, Gesamtpopulation) ^f					
ORAL STANDARD	193	97 (50,3)	197	103 (52,3)	0,96 [0,79; 1,17]; 0,689
ORAL STRATEGY	376	223 (59,3)	386	219 (56,7)	1,05 [0,93; 1,18]; 0,472
Gesamt					1,02 [0,92; 1,13]; 0,728 ^a
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Gesamtpopulation) ^g					
ORAL STANDARD	193	113 (58,6)	197	121 (61,4)	0,95 [0,81; 1,12]; 0,563
ORAL STRATEGY	376	241 (64,1)	386	247 (64,0)	1,00 [0,90; 1,11]; 0,976
Gesamt					0,99 [0,90; 1,08]; 0,751 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2 akut ^h (Gesamtpopulation)					
körperlicher Summenscore					
ORAL STANDARD	193	99 (51,3)	197	102 (51,8)	0,99 [0,82; 1,20]; 0,924
ORAL STRATEGY	376	223 (59,3)	386	215 (55,7)	1,06 [0,94; 1,20]; 0,314
Gesamt					1,04 [0,94; 1,15]; 0,447 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SF-36v2 akut ^h (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)					
psychischer Summenscore					
ORAL STANDARD	193	66 (34,2)	197	68 (34,5)	0,99 [0,75; 1,30]; 0,947
ORAL STRATEGY	376	169 (45,0)	386	154 (39,9)	1,13 [0,95; 1,33]; 0,159
Gesamt					1,08 [0,94; 1,25]; 0,261 ^a
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt, Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	148 (73,6)	201	146 (72,6)	-
ORAL STRATEGY	376	231 (61,4)	386	253 (65,5)	-
SUEs (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	32 (15,9)	201	18 (9,0)	1,78 [1,03; 3,06]; 0,038
ORAL STRATEGY	376	27 (7,2)	386	24 (6,2)	1,15 [0,68; 1,96]; 0,595
Gesamt					1,42 [0,98; 2,08]; 0,067 ^a
SUEs (relevante Teilpopulation)					
ORAL STANDARD	186 ^b	30 (16,1) ^b	182 ^b	17 (9,3) ^b	1,73 [0,99; 3,02] ^c ; n. b.
ORAL STRATEGY	347 ^b	25 (7,2) ^b	351 ^b	23 (6,6) ^b	1,10 [0,64; 1,90] ^c ; n. b.
Gesamt					1,37 [0,93; 2,02]; 0,113 ^d
Abbruch wegen UEs (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	24 (11,9)	201	22 (11,0)	1,09 [0,63; 1,88]; 0,754
ORAL STRATEGY	376	26 (6,9)	386	37 (9,6)	0,72 [0,45; 1,17]; 0,183
Gesamt					0,86 [0,60; 1,23]; 0,411 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
Endpunkt Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Infektionen (Gesamtpopulation) ⁱ					
ORAL STANDARD	201	79 (39,3)	201	72 (35,8)	1,10 [0,85; 1,41]; 0,471
ORAL STRATEGY	376	123 (32,7)	386	128 (33,2)	0,99 [0,81; 1,21]; 0,895
Gesamt					1,03 [0,88; 1,20]; 0,744 ^a
schwerwiegende Infektionen (Gesamtpopulation) ⁱ					
ORAL STANDARD	201	11 (5,5)	201	3 (1,5)	3,67 [1,04; 12,95]; 0,044
ORAL STRATEGY	376	12 (3,2)	386	6 (1,6)	2,05 [0,78; 5,41]; 0,146
Gesamt					2,60 [1,21; 5,57]; 0,014 ^a
schwerwiegende Infektionen (relevante Teilpopulation) ⁱ					
ORAL STANDARD	186 ^b	9 (4,8) ^b	182 ^b	2 (1,1) ^b	4,40 [0,96; 20,10] ^c ; 0,037 ^j
ORAL STRATEGY	347 ^b	11 (3,2) ^b	351 ^b	6 (1,7) ^b	1,85 [0,69; 4,96] ^c ; 0,248 ^j
Gesamt					2,50 [1,11; 5,63]; 0,027 ^d
a: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel e: basierend auf 28 Gelenken f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte h: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte i: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen j: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [7]]). Diskrepanzen zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) können sich aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden ergeben CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28-4: Disease-Activity-Score-28-4; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; 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					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Endpunktkategorie Studie	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidity							
Schmerz ^c (VAS, Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	148	59,19 (21,09)	-31,13 (22,60) ^b	158	56,29 (21,97)	-29,66 (22,71) ^b	-1,47 [-6,26; 3,31]; 0,545
ORAL STRATEGY	311	60,67 (22,38)	-33,30 (21,97) ^b	314	60,61 (22,55)	-31,65 (21,88) ^b	-1,65 [-5,05; 1,74]; 0,340
Gesamt							-1,60 [-4,44; 1,25]; 0,272 ^d
globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten ^c (VAS, Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	147	60,04 (21,42)	-31,68 (23,27) ^b	158	57,06 (22,26)	-27,76 (23,44) ^b	-3,92 [-8,87; 1,03]; 0,120
ORAL STRATEGY	311	61,68 (22,02)	-33,40 (22,12) ^b	314	60,21 (23,53)	-31,82 (22,05) ^b	-1,58 [-5,00; 1,84]; 0,366
Gesamt							-2,29 [-5,18; 0,60]; 0,121 ^d
Gesundheitszustand ^e (EQ-5D-VAS, Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD			Endpunkt nicht erhoben				
ORAL STRATEGY	311	48,11 (21,13)	24,57 (25,49)	314	45,81 (22,73)	25,31 (26,01)	0,73 [-2,21; 3,67]; 0,628
Schlafprobleme (MOS Schlafscore, Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD			keine verwertbaren Daten				
ORAL STRATEGY			Endpunkt nicht erhoben				
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient) c: Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib + MTX. d: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt e: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib + MTX. EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY ist in den Gesamtpopulationen der für diese Nutzenbewertung relevanten Studienarme 1 Todesfall aufgetreten. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Remission

Für den Endpunkt Remission zeigt sich für keine der eingeschlossenen Operationalisierungen (Clinical Disease Activity Index [CDAI] $\leq 2,8$; Simplified Disease Activity Index [SDAI] $\leq 3,3$ und boolesche Definition) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU berücksichtigt für diesen Endpunkt weitere Instrumente und Operationalisierungen, leitet für diesen Endpunkt jedoch ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Niedrige Krankheitsaktivität

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich für die Operationalisierung DAS28-4 ESR $\leq 3,2$ in der Metaanalyse der Gesamtpopulationen der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tofacitinib + MTX. Für die Metaanalyse der relevanten Teilpopulationen ist dieser Effekt ebenfalls signifikant, zeigt sich aber nicht konsistent über die Sensitivitätsanalysen (siehe z. B. ZVT-Ersetzungsstrategie mit Varianzkorrektur in Anhang A). Dies spiegelt das hohe Verzerrungspotenzial dieser Operationalisierung durch den hohen Anteil an ersetzten Werten wieder.

Der Effekt zuungunsten von Tofacitinib + MTX wird aber insbesondere weder von der Operationalisierung DAS28-4 C-reaktives-Protein (DAS28-4 CRP) $\leq 3,2$ noch von den Operationalisierungen SDAI ≤ 11 oder CDAI ≤ 10 bestätigt. Letztere (CDAI ≤ 10) beinhaltet als einzige Operationalisierung keine Erhebung eines Entzündungsparameters (CRP oder ESR) und ist daher unbeeinflusst von substanzspezifischen Effekten auf diese Laborwerte ohne klinisches Korrelat.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke

Für die Endpunkte druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke zeigt sich für die Anzahl der Responder (≤ 1 druckschmerzhaftes / geschwollenes Gelenk) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schmerz (VAS)

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU bezieht neben der mittleren Veränderung auch Auswertungen der Patientenanteile mit einer Verbesserung um 10 Punkte auf der VAS in seine Bewertung ein. Auf Basis der Responderanalysen leitet der pU jedoch ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS)

Für den Endpunkt globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU bezieht neben der mittleren Veränderung auch Auswertungen der Patientenanteile mit einer Verbesserung um 10 Punkte auf der VAS in seine Bewertung ein. Auf Basis der Responderanalysen leitet der pU jedoch ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich für die Anzahl der Responder (Verbesserung ≥ 4) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich für die Anzahl der Responder kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU berücksichtigt für diesen Endpunkt Analysen zu den verschiedenen Responsekriterien einer Verbesserung um $\geq 0,22$, $\geq 0,3$ sowie $\geq 0,5$, leitet für diesen Endpunkt jedoch ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Schlafprobleme (MOS Schlafscore)

Für den Endpunkt Schlafprobleme (MOS Schlafscore) liegen für die Studie ORAL STANDARD keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). In der ORAL STRATEGY-Studie wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU berücksichtigt für diesen Endpunkt die Anzahl der Responder (Verbesserung um ≥ 6 Punkte) und die mittlere Veränderung, leitet aber ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die mittlere Veränderung in der ORAL STRATEGY-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der ORAL STANDARD-Studie wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 akut – körperlicher und psychischer Summenscore

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut zeigt sich für die Anzahl der Responder (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von

Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwerwiegende Infektionen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen zeigt sich in der Metaanalyse für die Gesamtpopulation und die relevante Teilpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tofacitinib + MTX. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird für die Studie ORAL STANDARD als hoch, für die Studie ORAL STRATEGY als niedrig eingestuft. Da die Effektschätzung der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (ORAL STRATEGY) nicht statistisch signifikant ist, lässt sich als Aussagesicherheit insgesamt kein Beleg, sondern nur ein Hinweis ableiten. Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.

Dies weicht von der Bewertung des pU insofern ab, als dieser die Ergebnisse der ORAL STANDARD-Studie nicht in seine Bewertung für diesen Endpunkt miteinschließt, sondern ausschließlich die Ergebnisse der Studie ORAL STRATEGY betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). In dieser zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, sodass der pU keinen höheren Schaden von Tofacitinib + MTX ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden, wie in der Erstbewertung von Tofacitinib, die folgenden Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (≤ 65 / > 65 Jahre)
- Region (Europa / restliche Welt)
- Krankheitsaktivität zu Studienbeginn basierend auf DAS28-4 ESR ($\leq 5,1$ / $> 5,1$)

Der pU legt für die meisten der eingeschlossenen Endpunkte Subgruppenanalysen vor, allerdings primär auf Basis der Gesamtpopulation. Für alle Endpunkte und Operationalisierungen, bei denen sich ein Interaktions-p-Wert in der Gesamtpopulation $\leq 0,1$ zeigte, wurden daher eigene Berechnungen für die relevante Teilpopulation durchgeführt. Dies war nur für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) nicht möglich, da sich die hierfür nötigen Daten für die relevante Teilpopulation nicht den vorliegenden Unterlagen entnehmen ließen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation vor.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patientinnen und Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	Anteil: 0–0 % vs. 0–0,5 % ^c RR: n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission		
CDAI $\leq$ 2,8	Anteil: 14,5–18,6 % vs. 11,7–16,8 % ^c RR: 1,14 [0,88; 1,49]; p = 0,324	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SDAI $\leq$ 3,3	Anteil: 14,5–16,2 % vs. 12,7–16,1 % ^c RR: 1,05 [0,80; 1,38]; p = 0,733	
boolsche Definition	Anteil: 10,4–13,0 % vs. 8,6–12,2 % ^c RR: 1,11 [0,80; 1,52]; p = 0,540	
niedrige Krankheitsaktivität		
DAS28-4 ESR $\leq$ 3,2	Anteil: 20,5–27,7 % vs. 27,4–33,3 % ^c RR: 0,81 [0,66; 0,98]; p = 0,033	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
DAS28-4 CRP $\leq$ 3,2	Anteil: 45,6–46,5 % vs. 43,7–52,1 % ^c RR: 0,94 [0,83; 1,06]; p = 0,308	
CDAI $\leq$ 10	Anteil: 44,6–50,0 % vs. 37,1–52,3 % ^c RR: 1,02 [0,91; 1,15]; p = 0,734	
SDAI $\leq$ 11	Anteil: 45,6–49,7 % vs. 38,1–52,8 % ^c RR: 1,01 [0,90; 1,14]; p = 0,868	
druckschmerzhaftes Gelenke ($\leq$ 1)	Anteil: 28,0–35,6 % vs. 30,5–38,1 % ^c RR: 0,93 [0,79; 1,09]; p = 0,379	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
geschwollene Gelenke ($\leq$ 1)	Anteil: 43,0–50,5 % vs. 39,1–52,6 % ^c RR: 1,00 [0,89; 1,13]; p = 0,990	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (VAS)	mittlere Änderung: –33,30––31,13 vs. –31,65––29,66 ^c MD: –1,60 [–4,44; 1,25]; p = 0,272	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS)	mittlere Änderung: –33,40––31,68 vs. –31,82––27,76 ^c MD: –2,29 [–5,18; 0,60]; p = 0,121	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	mittlere Änderung: 24,57 vs. 25,31 MD: 0,73 [–2,21; 3,67]; p = 0,628	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^e	Anteil: 50,3–59,3 % vs. 52,3–56,7 % ^c RR: 1,02 [0,92; 1,13]; p = 0,728	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patientinnen und Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^f	Anteil: 58,6–64,1 % vs. 61,4–64,0 % ^c RR: 0,99 [0,90; 1,08]; p = 0,751	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlafprobleme (MOS Schlafscore) ^g	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2 akut		
körperlicher Summenscore ^h	Anteil: 51,3–59,3 % vs. 51,8–55,7 % ^c RR: 1,04 [0,94; 1,15]; p = 0,447	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore ^h	Anteil: 34,2–45,0 % vs. 34,5–39,9 % ^c RR: 1,08 [0,94; 1,25]; p = 0,261	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Anteil: 7,2–16,1 % vs. 6,6–9,3 % ^c RR: 1,37 [0,93; 2,02]; p = 0,113	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Anteil: 6,9–11,9 % vs. 9,6–11,0 % ^c RR: 0,86 [0,60; 1,23]; p = 0,411	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen	Anteil: 32,7–39,3 % vs. 33,2–35,8 % ^c RR: 1,03 [0,88; 1,20]; p = 0,744	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen	Anteil: 3,2–4,8 % vs. 1,1–1,7 % ^c RR: 2,50 [1,109; 5,63]; RR: 0,40 [0,18; 0,902] ⁱ ; p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o)
c: minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mittlere Änderungen zwischen Studienbeginn und Monat 12 pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien
d: Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aller relevanten Operationalisierungen des Endpunkts niedrige Krankheitsaktivität wird der Effekt als nicht hinreichend sicher eingeschätzt um einen geringeren Nutzen / Zusatznutzen abzuleiten.
e: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte
f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte
g: Für die Studie ORAL STANDARD hat er der pU keine verwertbaren Daten vorgelegt, in der ORAL STRATEGY-Studie wurde der Endpunkt nicht erhoben.
h: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte
i: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28-4: Disease-Activity-Score-28-4; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; n. b.: nicht berechnet; 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

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX

Positive Effekte	Negative Effekte
-	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwerwiegende Infektionen)
MTX: Methotrexat	

Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist, zeigt sich ausschließlich ein negativer Effekt für Tofacitinib + MTX bei schwerwiegenden Infektionen. Schwerwiegende Infektionen stellen neben SUEs den wesentlichen Grund für die Befristung der Erstbewertung von Tofacitinib bei bDMARD-naiven Patienten dar [3].

Insgesamt ergibt die erneute Bewertung einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Tofacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kombinationstherapie Tofacitinib + MTX ▪ Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist ^b	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Hinweis auf einen geringeren Nutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib [3] entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 [4] und des zugehörigen Addendums A17-43 [5]: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen, sowie Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen.
 bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;
 cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX als nicht belegt einschätzt, aber auch keinen geringeren Nutzen von Tofacitinib + MTX ableitet.

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

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsauflagen

Der G-BA hat in den Tragenden Gründen zum ersten Beschluss zu Tofacitinib Folgendes ausgeführt:

„Der G-BA erachtet es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Tofacitinib für die Patientenpopulation b2 zu befristen. Die vorhandenen Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus den beiden direkten Vergleichsstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind nach Ablauf der Befristung in Form einer gemeinsamen Auswertung der beiden Studien sowie der Metaanalyse für das im laufenden Verfahren zusammengefassten Patientenkollektiv (Patientenpopulation b2) im Dossier vorzulegen.“

Dieser Anforderung ist der pU im vorliegenden Dossier nur eingeschränkt nachgekommen, da er primär die Gesamtpopulationen sowie zusätzlich die Teilpopulationen der Erstbewertung betrachtet hat. Metaanalysen, die auf den zusammengefassten Patientenkollektiven basieren, mussten im Rahmen der vorliegenden Bewertung selbst berechnet werden, Angaben zu den Patientencharakteristika liegen ausschließlich für die Gesamtpopulationen der Studien vor. Die Daten sind allerdings nicht derart unvollständig, dass keine sachgerechte Bewertung von Tofacitinib möglich wäre.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

ORAL STANDARD

Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(7): 1253-1262.

Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP-690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: study A3921064; public disclosure synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 24.11.2014 [Zugriff: 15.06.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2008-008338-35/1/13973>.

Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP-690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 17.05.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008338-35.

Pfizer. A phase 3 study comparing 2 doses of CP-690,550 and the active comparator, Humira (adalimumab) vs. placebo for treatment of rheumatoid arthritis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.01.2013 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00853385>.

Pfizer. A phase 3 study comparing 2 doses of CP-690,550 and the active comparator, Humira (adalimumab) vs. placebo for treatment of rheumatoid arthritis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.01.2013 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853385>.

Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP-690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: study A3921064; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2010.

Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP-690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: study A3921064; clinical protocol final amendment 3 [unveröffentlicht]. 2011.

Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP-690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: study A3921064; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Pfizer. Phase 3 randomized, double-blind, active comparator, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of CP-690,550 in patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate: study A3921064; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Strand V, Van Vollenhoven RF, Lee EB, Fleischmann R, Zvillich SH, Gruben D et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(6): 1031-1041.

Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6): 508-519.

ORAL STRATEGY

Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10093): 457-468.

Pfizer. A phase 3b/4 randomized double-blind study of 5 mg of tofacitinib with and without methotrexate in comparison to adalimumab with methotrexate in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 06.12.2017 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000358-13/results>.

Pfizer. A phase 3b/4 randomized double-blind study of 5 mg of tofacitinib with and without methotrexate in comparison to adalimumab with methotrexate in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 17.05.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000358-13.

Pfizer. An efficacy and safety study evaluating tofacitinib with and without methotrexate compared to adalimumab with methotrexate (ORAL STRATEGY): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 17.05.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187055>.

Pfizer. A phase 3b/4 randomized double-blind study of 5 mg of tofacitinib with and without methotrexate in comparison to adalimumab with methotrexate in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis: study A3921187; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.

Pfizer. A phase 3b/4 randomized double-blind study of 5 mg of tofacitinib with and without methotrexate in comparison to adalimumab with methotrexate in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis: study A3921187; final protocol amendment 5 [unveröffentlicht]. 2015.

Pfizer. A phase 3b/4 randomized double-blind study of 5 mg of tofacitinib with and without methotrexate in comparison to adalimumab with methotrexate in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis: study A3921187; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Pfizer. A phase 3b/4 randomized double-blind study of 5 mg of tofacitinib with and without methotrexate in comparison to adalimumab with methotrexate in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis: study A3921187; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU folgt den Vorgaben des G-BA und wählt aus den Optionen Adalimumab in Kombination mit MTX aus.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit MTX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab in Kombination mit MTX bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer rheumatoider Arthritis, die bei Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren unzureichend auf eine bzw. unzureichend auf mehrere cDMARD-Behandlungen angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Die vom pU genannten Patientengruppen entsprechen dabei laut Tragender Gründe des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib [3] den für die vorliegende Bewertung relevanten Patientinnen und Patienten, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist.

Die Bewertung soll für patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit auf der Basis von RCTs erfolgen.

Die Fragestellung des pU, wie auch die von ihm benannten Einschlusskriterien, sind weitgehend adäquat. Abweichungen werden nachfolgend dargestellt.

Population

Der pU gibt an, Patienten mit moderater bis schwerer rheumatoider Arthritis in seine Fragestellung einzuschließen. Tofacitinib ist aber ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit aktiver Erkrankung zugelassen [9]. In der vorliegenden Bewertung werden daher wie in der Erstbewertung ausschließlich Studien herangezogen, in denen Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer oder schwerer rheumatoider Arthritis untersucht werden.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht

unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 zu finden.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Die beschriebene Methodik ist adäquat.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen nach den Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) darzustellen und jede eingeschlossene Studie separat anhand der CONSORT-Items 2b bis 14 zu beschreiben. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Patientencharakteristika

Der pU listet Merkmale auf, anhand derer die Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY beschrieben werden. Diese Merkmale zur Beschreibung der Populationen sind ausreichend, allerdings liegen die Informationen nicht für die relevante Teilpopulation vor. Die Merkmale der Gesamtpopulation wurden zusätzlich um die Angabe der Vortherapie der Patientinnen und Patienten und der Anzahl der Therapie- und Studienabbrecher ergänzt.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzustufen sind.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 erläutert.

**Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen,
Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Metaanalysen

Der pU berechnet für jeden Endpunkt ein Modell mit festem Effekt und ein Modell mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung [10]. Das Vorgehen ist in der vorliegenden Bewertungssituation angemessen.

Metaanalysen für die Zusammenfassung der Teilpopulationen fehlen

Der pU berechnet die oben genannten Modelle nur in Metaanalysen, in die entweder die beiden Gesamtpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY eingehen oder die Effektschätzungen für die 4 Teilpopulationen, die in der Erstbewertung von Tofacitinib betrachtet wurden (4-teilige Analyse der damaligen Teilpopulationen, 2 Teilpopulationen pro Studie) [4,5]. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf 1 Behandlung mit 1 cDMARD angesprochen haben (vom pU in beiden Studien als Patientenpopulation 2 bezeichnet) sowie Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs angesprochen haben (vom pU in beiden Studien als Patientenpopulation 3 bezeichnet).

Dieses Vorgehen entspricht nicht den Vorgaben des G-BA (siehe Abschnitt 2.3.2). Der pU legt keine Analyse vor, die die relevante Teilpopulation innerhalb einer Studie als eine Einheit behandelt, die also die Vierfeldertafeln oder individuellen Patientendaten für die Populationen 2 und 3 der Erstbewertung zu einer relevanten Teilpopulation der ORAL STANDARD- und einer der ORAL STRATEGY-Studie zusammenfasst, und diese beiden Einheiten dann in einer Metaanalyse zusammen betrachtet (2-teilige Analyse der relevanten Teilpopulation). Dem gegenüber können sich in der vom pU durchgeführten 4-teiligen Analyse der relevanten Teilpopulation durch die unterschiedlichen Berechnungsschritte Verschiebungen ergeben. Beispielsweise ließe sich auch eine eventuelle Heterogenität zwischen den beiden Studien ohne eine Zusammenfassung der Patientenpopulationen auf Studienebene nicht erkennen. Eine auf den ursprünglichen 4 Teilpopulationen basierende Berechnung deckt damit die Anforderungen des G-BA nach einer zusammengefassten Auswertung nicht adäquat ab.

In der vorliegenden Situation wird davon ausgegangen, dass die Abweichungen in den auf der Gesamtpopulation beruhenden Auswertungen klein sind, da in den Gesamtpopulationen der Studien nur ca. 10 % der Patientinnen und Patienten nicht der Fragestellung entsprechen. Nur in Grenzwertsituationen ist die Berechnung eigener, 2-teiliger Metaanalysen für die relevante Teilpopulation erforderlich (siehe Abschnitt 2.4.3). Dies ist für die binären Endpunkte

möglich, für stetige Endpunkte existieren solche Situationen in der vorliegenden Datenkonstellation nicht.

Sensitivitätsanalysen

Der pU liefert analog zu A17-18 verschiedene Ersetzungsstrategien zur Berücksichtigung fehlender oder nicht in die Analyse eingegangener Daten für alle Endpunkte zur Remission, Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU noch zusätzliche Ersetzungsstrategien vor, wie z. B. die von ihm als „ZVT“ und „Worst-Case“ bezeichneten Ersetzungsverfahren. In der vorliegenden Bewertung wurden alle vorgelegten Sensitivitätsanalysen zur Abschätzung der Robustheit der Ergebnisse betrachtet. Die vom pU zusätzlich vorgelegten Ersetzungsstrategien ändern das Ergebnis der vorliegenden Bewertung nicht. Es werden die Ergebnisse des primär geplanten Non-Responder-Imputation (NRI)-Ansatzes dargestellt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Die Angaben des pU in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 zur Methodik der Untersuchung von Effektmodifikatoren sind adäquat.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

In der Studienliste des pU fehlt die Studie A3921068, die ebenfalls im Anwendungsgebiet rheumatoide Arthritis durchgeführt wurde. Die Studie ist aber für die vorliegende Fragestellung nicht relevant, sodass dies keine Konsequenzen für die Bewertung hat. Darüber hinaus ergab die Überprüfung der Studienliste des pU keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst, wie in der Erstbewertung von Tofacitinib, die RCTs ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY. Beide Studien erfüllen die Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung und werden für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU beschreibt das Studiendesign der eingeschlossenen Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY ausreichend und nachvollziehbar. Eine Beschreibung der eingeschlossenen Studien findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung.

Population

Die Merkmale der Gesamtpopulation sind vom pU ausführlich beschrieben.

Der pU legt keine Daten zu den relevanten Teilpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY vor, sondern nur die Daten der Patientencharakteristika für die

Gesamtpopulation. Auch die Ableitung des Zusatznutzens durch den pU basiert auf den Daten der Gesamtpopulation. Dies begründet der pU damit, dass der Anteil der für die Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten an der Gesamtpopulation bei mehr als 90 % läge und daher auch gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG eine Betrachtung der Gesamtpopulation adäquat sei [8].

Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Zur Beantwortung einer Fragestellung soll möglichst nur die für die jeweilige Fragestellung relevante Patientenpopulation betrachtet werden. Stehen diese Daten nicht zur Verfügung, so ist es möglich, anstelle der Daten der relevanten Patientenpopulation ersatzweise die Gesamtpopulation heranzuziehen, wenn der Anteil der nicht relevanten Patientendaten gering (unter 20 %) ist und nicht davon auszugehen ist, dass diese die Auswertungen maßgeblich verfälschen. In dem vorliegenden Fall hat der pU allerdings die Daten der relevanten Patientenpopulationen beider Studien vorliegen, sodass es ihm möglich wäre, Auswertungen für diese Populationen vorzulegen. Zudem war dem pU mit dem Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib in der Beschreibung der Befristungsgründe explizit aufgetragen worden, das zusammengefasste Patientenkollektiv der beiden ursprünglichen Fragestellungen gemeinsam auszuwerten.

Da der pU mit seinem Dossier für die vorliegende Fragestellung die Daten zu den Patientencharakteristika ausschließlich für die Gesamtpopulation vorgelegt hat, werden diese hilfsweise herangezogen. Weitere Studienergebnisse und Metaanalysen liegen zudem für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung vor, aber lediglich stratifiziert nach den ehemaligen Patientenpopulation 2 und 3 der Erstbewertung. Eine Zusammenfassung der Populationen auf Ebene von Vierfeldertafeln oder individuellen Patientendaten zur relevanten Teilpopulation der aktuellen Fragestellung fand nicht statt.

Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt separat geprüft, ob die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen werden können oder ob eigene Berechnungen für die relevante Teilpopulation durchgeführt werden müssen. Das Vorgehen ist in den Abschnitten 2.4.3 und 2.7.2.2 beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY als insgesamt gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Er begründet dies mit der Herkunft der Studienteilnehmer, den Charakteristika der Studienpopulationen und der zulassungskonformen Anwendung der Arzneimittel.

Der pU führt außerdem an, dass die Behandlungen in den Studien der deutschen Fachinformation und der für Deutschland relevanten europäischen Leitlinie entsprechen würden. Jedoch seien die in der Fachinformation von Tofacitinib beschriebenen Maßnahmen zur Minimierung des Risikos schwerwiegender Infektionen über das Monitoring der absoluten Lymphozytenzahl (ALC), nur in der Studie ORAL STRATEGY, nicht aber in der Studie

ORAL STANDARD adäquat umgesetzt worden. Die Auswertung des Infektionsrisikos aus Ergebnissen der ORAL STANDARD-Studie sei daher nicht als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext anzusehen. Der pU argumentiert des Weiteren hierzu an anderer Stelle, dass deswegen die Ergebnisse der Studien für diesen Endpunkt nicht metaanalytisch zusammengefasst werden könnten. Dem pU wird in dieser Einschätzung nicht gefolgt. Eine ausführliche Begründung findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Der pU sieht für beide Studien, ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, in den endpunktübergreifenden Aspekten ein niedriges Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene). Dieser Bewertung wird zugestimmt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt im weiteren Text nur für Endpunkte, die in die Nutzenbewertung einbezogen wurden und gilt – wenn nicht explizit auf eine der beiden Studien eingeschränkt – für die Daten aus beiden Studien, ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, sofern verwertbare Daten vorlagen. Zudem wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte, für die abweichend vom pU die Daten der relevanten Teilpopulation und nicht die der Gesamtpopulationen herangezogen wurde, das Verzerrungspotenzial für die Teilpopulation bestimmt. Das betrifft die Endpunkte niedrige Krankheitsaktivität (operationalisiert als DAS28-4 ESR $\leq 3,2$), SUEs und schwerwiegende Infektionen.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle in die Nutzenbewertung einbezogenen Endpunkte, mit Ausnahme der über DAS28-4 ESR operationalisierten Endpunkte in der Studie ORAL STANDARD, mit niedrig. Der Bewertung mit niedrigem Verzerrungspotenzial wird nur für die Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs für beide Studien zugestimmt. Die Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Ein hoher Anteil von nicht in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten (> 10 %) führt zu einer Einschätzung des Verzerrungspotenzials als hoch. Dies trifft für die 3 mittels einer VAS erhobenen und stetig ausgewerteten Endpunkte zu Morbidität (Schmerz, globale Einschätzung Krankheitsaktivität durch die Patienten und Gesundheitszustand) zu. In den Beschreibungen der Operationalisierungen in Modul 4 A des Dossiers ist zwar angegeben, dass eine Auswertung über ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) erfolge, trotzdem lassen die Patientenzahlen in den Forest Plots erkennen, dass weniger als 90 % der Patienten eingegangen sind.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die DAS28-4 ESR-Operationalisierung der niedrigen Krankheitsaktivität in der Studie ORAL STANDARD mit hoch und begründet dies damit, dass der ESR-Wert nicht in allen beteiligten Zentren erhoben werden konnte. Daher würden > 30 % der Daten fehlen. Der Einschätzung, dass dies automatisch zu einem hohen Verzerrungspotenzial führt, wird, wie schon in der Erstbewertung, nicht zugestimmt. Falls für einen Endpunkt Daten aus verschiedenen Zentren fehlen, die zu Beginn der Studie feststanden, so führt dies nicht per se zu einer Verzerrung. Eine Verzerrung liegt dann vor, wenn das Merkmal „Zentrum mit/ohne Möglichkeit zum Testen von ESR“ ein Effektmodifikator ist, d. h. wenn es einen Zusammenhang zwischen diesem Merkmal und einem Effekt gibt. Hiervon kann in der Regel nicht ausgegangen werden. Der pU macht allerdings keine Angaben dazu, von wie vielen Patientinnen und Patienten aus diesem Grund kein ESR-Wert erhoben wurde, bzw. von wie vielen Patientinnen und Patienten ESR-Werte aus anderen, problematischen Gründen fehlen. Mit Sicherheit kann aber der Anteil ersetzter Werte für die Patientinnen und Patienten aus Zentren mit geplanter ESR-Erhebung geschätzt werden. Aus den entsprechenden Sensitivitätsanalysen für die relevante Teilpopulation ergibt sich ein Anteil von deutlich > 15 % (> 20 % in jedem der 4 Arme). Daher wird für die Operationalisierung DAS28-4 ESR in der Studie ORAL STANDARD das Verzerrungspotenzial mit hoch bewertet.

Genauso liegt für alle anderen binären Auswertungen der Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität ein hoher Anteil ersetzter Werte (> 15 %) in den Auswertungen der Gesamtpopulation vor, was zu einem hohen Verzerrungspotenzial führt, da keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben ist. In der Primäranalyse (Ersetzungsstrategie NRI) werden fehlende Werte ersetzt. Jedoch können zu hohe Anteile an ersetzten Werten trotzdem zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen. Explizite Angaben, wie viele Werte bei den einzelnen Endpunkten ersetzt wurden, wurden vom pU nicht dargestellt. Aus den Sensitivitätsanalysen in Modul 4 A und Modul 5 lassen sich jedoch die Angaben aus den Ergebnissen zur Ersetzungsstrategie „keine Imputation“ ableiten. Für alle berücksichtigten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegt der Anteil an ersetzten Werten > 15 %.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle UE-Endpunkte in der Studie ORAL STANDARD mit niedrig. Dieser Bewertung wird nicht vollständig zugestimmt. In den Gesamtpopulationen zeigt sich in der ORAL STANDARD-Studie ein deutlicher Unterschied zwischen den Therapiearmen in dem Anteil an Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben (ORAL STANDARD: Tofacitinib + MTX: 54/204 [26,5 %], Adalimumab + MTX: 42/204 [20,6 %]). Die meisten Abbrüche beruhten auf UE (ORAL STANDARD: Tofacitinib + MTX: 24/54 [44,4 %], Adalimumab + MTX: 22/42 [52,4 %]), wobei unklar ist, ob es sich bei den zugrunde liegenden Abbrüchen um SUEs handelt. Aufgrund von hohen Anteilen an nicht vollständig beobachteten Patientinnen und Patienten kann es zu Verzerrungen kommen, insbesondere bei unterschiedlichen Anteilen zwischen den Therapiearmen oder unterschiedlichen Häufigkeiten der Abbruchgründe. Für die Endpunkte

SUEs, Infektionen und schwerwiegende Infektionen liegen keine Informationen darüber vor, wie viele der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt ihres Therapieabbruchs bereits ein Ereignis erlitten hatten und wie viele unvollständig erhoben sind. Für diese Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial in der Studie ORAL STANDARD mit hoch bewertet.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen in der Studie ORAL STRATEGY mit niedrig. Dieser Bewertung wird zugestimmt. Für die Gesamtpopulation der ORAL STRATEGY ergibt sich eine moderatere Situation als in der Studie ORAL STANDARD bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben (ORAL STRATEGY: Tofacitinib + MTX: 73/378 [19,3 %], Adalimumab + MTX: 74/388 [19,1 %]). Auch zeigen sich nur geringe Unterschiede in den Häufigkeiten der verschiedenen Abbruchgründe sowie in der Häufigkeitsverteilung der Behandlungsdauern. In der Erstbewertung wurde das Verzerrungspotenzial für Endpunkte zu den Nebenwirkungen als hoch bewertet, da keine Angaben zu den Studienabbrechern und Behandlungsdauern in den jeweiligen Teilpopulationen vorlagen. In der vorliegenden Bewertungssituation entspricht das zusammengefasste Patientenkollektiv rund 90 % der Gesamtpopulation, sodass die Angaben zur Gesamtpopulation jetzt zu einer größeren Sicherheit bei der Einschätzung der Studienabbrecher führen.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

In die vorliegende Nutzenbewertung gehen grundsätzlich die gleichen patientenrelevanten Endpunkte ein wie in die Erstbewertung A17-18 [4] und in das dazugehörige Addendum A17-43 [5].

Alle eingeschlossenen Endpunkte werden im Folgenden aufgeführt. Eine ausführliche Kommentierung findet sich zudem für alle Endpunkte bei denen sich Abweichungen zur Erstbewertung in Bezug auf Ein- oder Ausschluss, relevante Operationalisierungen oder Auswertungen oder neu vorgelegte Endpunkte ergeben. In allen anderen Fällen gelten die Kommentierungen der Erstbewertung.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst. Der pU liefert die Daten nur für die Gesamtpopulation, nicht für die relevante Teilpopulation. In den Gesamtpopulationen beider Studien ist jedoch nur 1 Todesfall aufgetreten, sodass dies ohne weitere Konsequenz für die Bewertung ist und die Angaben für die Gesamtpopulation auch ohne Kenntnis der Ergebnisse in der Teilpopulation herangezogen werden.

Morbidität

Remission und niedrige Krankheitsaktivität

Wie in A17-18 [4] beschrieben, ist das Erreichen des Therapieziels (Remission oder niedrige Krankheitsaktivität) patientenrelevant. Für diese Endpunkte stehen verschiedene Instrumente und Operationalisierungen zur Verfügung, welche ausführlich in der Erstbewertung kommentiert wurden.

In der vorliegenden Bewertung werden für das Erreichen einer Remission folgende Instrumente und Operationalisierungen eingeschlossen:

- Remission, definiert nach der Arbeitsgruppe von ACR und EULAR [11]
 - CDAI $\leq 2,8$: eingeschlossen
 - SDAI $\leq 3,3$: eingeschlossen
 - boolsche Definition: eingeschlossen

In der vorliegenden Bewertung werden wie bereits im Addendum zur Erstbewertung von Tofacitinib [5] die verschiedenen Operationalisierungen der Remission betrachtet. Die Ableitung des Zusatznutzen für diesen Endpunkt erfolgt aus der Gesamtschau der Ergebnisse für die verschiedenen eingeschlossenen Instrumente und Operationalisierungen. Der pU legt wie in der Erstbewertung Auswertungen der Responderraten vor, die für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Für Patientinnen und Patienten, die keine Remission erreichen können, stellt das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität einen patientenrelevanten Endpunkt dar [12]. Für diesen Endpunkt werden in der vorliegenden Bewertung folgende Instrumente und Operationalisierungen eingeschlossen:

- niedrige Krankheitsaktivität:
 - DAS28-4 ESR $\leq 3,2$: eingeschlossen
 - DAS28-4 CRP $\leq 3,2$: eingeschlossen
 - CDAI ≤ 10 : eingeschlossen
 - SDAI ≤ 11 : eingeschlossen

In der vorliegenden Bewertung werden wie bereits im Addendum zur Erstbewertung von Tofacitinib [5] die verschiedenen Operationalisierungen der niedrigen Krankheitsaktivität betrachtet. Die Ableitung des Zusatznutzen für diesen Endpunkt erfolgt aus der Gesamtschau der Ergebnisse für die verschiedenen eingeschlossenen Instrumente und Operationalisierungen. Der pU legt wie in der Erstbewertung Auswertungen der Responderraten vor, die für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Weitere Morbiditätsendpunkte

- druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke: eingeschlossen

Wie in der Erstbewertung basieren die eingeschlossenen Auswertungen jeweils auf 28 untersuchten druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenken. Als Auswertungen werden erneut Responderraten zum Responsekriterium ≤ 1 Gelenk herangezogen.

- Schmerz (VAS): eingeschlossen

Wie im Addendum zur Erstbewertung werden die präspezifizierten Auswertungen zur mittleren Veränderung des Schmerzes herangezogen.

- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten: eingeschlossen

Wie im Addendum zur Erstbewertung werden die präspezifizierten Auswertungen zur mittleren Veränderung der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientin bzw. den Patienten herangezogen.

- Fatigue (FACIT-Fatigue): eingeschlossen

Wie in der Erstbewertung werden Responderanalysen basierend auf einer Minimal important Difference (MID) von 4 Punkten herangezogen.

- körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI): eingeschlossen

Wie in der Erstbewertung werden Responderanalysen basierend auf einer MID von 0,22 Punkten herangezogen.

- Schlafprobleme (MOS Schlafscore): eingeschlossen

Schlafprobleme wurden bereits in der Erstbewertung von Tofacitinib als relevanter Endpunkt eingeschlossen. Allerdings konnten die Daten in der damaligen Bewertung nicht herangezogen werden, insbesondere, weil sich aus den Angaben des pU nicht entnehmen ließ, um welche Skala es sich bei dem von ihm vorgelegten Summenscore handelte. Der pU hat auch im vorliegenden Dossier hierzu keine Angaben gemacht. Daher sind die vorgelegten Daten weiterhin nicht verwertbar.

- Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde nur in der Studie ORAL STRATEGY erhoben, nicht aber in der Studie ORAL STANDARD.

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D erfolgte anhand einer VAS (0 bis 100 mm), auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [13]. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt und die mittlere Veränderung des Gesundheitszustandes wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Fragebogen zur Erfassung der durch Krankheit verursachten Einschränkungen im Arbeitsleben (Work Limitations Questionnaire [WLQ]): nicht eingeschlossen

Der Fragebogen wurde für die ORAL STANDARD-Studie erhoben. Analog zur Erstbewertung von Tofacitinib können die Rücklaufquoten für diesen Fragebogen nicht bewertet werden, da der pU die Daten nicht vorlegt wie viele der Patienten während der Studie berufstätig waren.

- Fragebogen zur Erfassung des Effekts der Gesundheit auf die Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit (Work Productivity and Activity Impairment [WPAI]): nicht eingeschlossen

Bei dem WPAI handelt es sich um einen Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit. Es stehen 2 Versionen zur Verfügung, der WPAI – allgemeine Gesundheit und der WPAI – spezifische Gesundheitsprobleme [14,15]. Letzterer kann auf die spezifischen Gesundheitsprobleme angepasst werden. Der Fragebogen wurde für die ORAL STRATEGY-Studie erhoben. Für das Addendum A17-43 [5] konnte der Fragebogen nicht herangezogen werden, da der pU keine Angaben zur Validität vorlegte.

Für die vorliegende Nutzenbewertung können die Auswertungen des WPAI, die das Arbeitsleben betreffen, nicht herangezogen werden, da der pU wie für den WLQ keine Angaben macht, wie viele Patienten berufstätig waren, sodass die Rücklaufquoten nicht bewertet werden können. Die Auswertungen zu den Beeinträchtigungen des Alltags werden in der vorliegenden Situation als nicht relevant betrachtet, da diese bereits durch verschiedene andere Endpunkte, wie den HAQ-DI (Funktionsstatus), EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand) und SF-36v2 akut (gesundheitsbezogene Lebensqualität) ausreichend abgedeckt werden. Aus dem vom pU vorgelegten Dossier für A18-28 ist zudem nicht ersichtlich, welche Version des WPAI-Fragebogens in der Studie verwendet wurde. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36v2 akut: eingeschlossen

Bereits in der Erstbewertung wurden Auswertungen zum SF-36v2 akut herangezogen, dort aber die präspezifizierten Auswertungen zur mittleren Änderung des körperlichen (PCS) und psychischen (MCS) Summenscores. Der pU legt in Modul 4 A zur vorliegenden Nutzenbewertung Auswertungen für eine Responderanalyse für den PCS und MCS basierend auf einer MID von 5 Punkten vor. Diese MID wird von der vorgelegten Quelle Kosinski et al. [16] gestützt und für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen

Für die Gesamtrate der SUEs liegen für die ORAL STRATEGY-Studie 2 leicht voneinander abweichende Angaben im Studienbericht vor. Es ist unklar, woher diese Abweichung resultiert, sie ist jedoch nur gering und daher nicht bewertungsrelevant. Für die vorliegende Bewertung werden die Werte herangezogen, welche im Studienbericht mit der Systematik „serious adverse events - according to the Investigator’s assessment“ beschrieben werden. Diese Angaben stimmen mit den vom pU vorgelegten Werten in Modul 4 A und mitgelieferten Zusatzanalysen in Modul 5 überein.

- Therapieabbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Infektionen: eingeschlossen

Der Endpunkt Infektionen ist operationalisiert über den Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE in der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Die vom pU zusätzlich vorgelegte Auswertung der jedweden Infektion und parasitäre Erkrankung erfasst gemäß Angabe des pU neben den UEs, welche nach MedDRA primär unter der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen kodiert wurden, auch die UEs, welche regulär unter einer anderen primären SOC gezählt würden. Die für diese Operationalisierung zusätzlich erfassten UEs sind wenige und deren Betrachtung würde nicht zu einer abweichenden Einschätzung für diese Nutzenbewertung führen.

- schwerwiegende Infektionen: eingeschlossen

Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Der Endpunkt schwerwiegende Infektionen wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung über die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen operationalisiert. Allerdings liegen zwischen dem Studienbericht der ORAL STRATEGY-Studie und den vom pU vorgelegten

Daten in Modul 4 A und den Zusatzanalysen in Modul 5 Abweichungen vor. Analog finden sich einzelne abweichende Angaben auch in anderen Daten für schwerwiegende UEs in den Auswertungen nach SOC oder Preferred Term (PT), wie z. B für die SOCs allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Angaben des pU in Modul 4 A und den dazugehörigen Zusatzanalysen herangezogen, da die Unterschiede gering sind und sich aus diesen Daten auch Angaben für die relevante Teilpopulation berechnen lassen. Diese eigene Berechnungen für die relevante Teilpopulation (Differenz der Patienten mit Ereignis in der Gesamtpopulation abzüglich der Patienten mit Ereignis der mit bDMARD-vorbehandelten Patientenpopulation) ergeben ebenfalls leicht abweichende Auswertungen im Vergleich zu den Daten, die der pU im Zuge des Stellungnahmeverfahren zur Erstbewertung von Tofacitinib geliefert hat und die im Addendum A17-43 zu Tofacitinib dargestellt wurden [5]. Dem Dossier lässt sich nicht entnehmen, wie diese Unterschiede zustande kommen. Beide Auswertungen führen aber zum gleichen Ausmaß des höheren Schadens von Tofacitinib.

Eine Übersicht über die vorhandene Datenlage für schwerwiegende Infektionen wird in Anhang C, die Forest Plots der selbst berechneten Metaanalysen in Anhang A dargestellt.

Serious Infection Event (SIE)

In den Studienprotokollen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY wurde die Erfassung von allen schwerwiegenden Infektionen / Serious Infection Events (SIE) festgelegt. Laut Definition sind dies unerwünschte schwerwiegende Infektionen, die eine Hospitalisierung oder parentale Gabe von Antibiotika erforderten, oder irgendein weiteres Kriterium der Klassifizierung als schwerwiegendes UE erfüllten. Die Daten für diese Operationalisierung stellt der pU in Modul 4 A nicht dar. Sie befinden sich aber für die Gesamtpopulation in den Zusatzanalysen des pU in Modul 5. Für die relevante Teilpopulation liegen die Daten nicht vor.

Laut der beschriebenen Definition müsste diese Operationalisierung mehr Fälle erfassen als die Operationalisierung über die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Dies ist aber für die Gesamtpopulation nicht der Fall. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wird diese Operationalisierung für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Ausschluss der Daten zu schwerwiegenden Infektionen der ORAL STANDARD-Studie durch den pU

Der pU leitet anhand des statistisch signifikanten Unterschieds für schwerwiegende Infektionen keinen höheren Schaden für Tofacitinib ab (siehe Modul 4 A Abschnitt 4.4.2).

Er begründet dies damit, dass Tofacitinib zu einem progressiven Abfall der absoluten Lymphozytenzahl (ALC) führe und die Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen mit dem Schweregrad einer Lymphopenie korreliere. Die daraus resultierenden Risikominimierungsmaßnahmen seien nur in der ORAL STRATEGY-, nicht aber in der ORAL STANDARD-

Studie, adäquat umgesetzt worden. Daher sei das Infektionsrisiko zwischen den Studien nicht vergleichbar und nur die Ergebnisse der ORAL STRATEGY-Studie seien zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen.

In der Fachinformation zu Tofacitinib [9] wird beschrieben, dass bei Patientinnen und Patienten mit einer ALC < 750 Zellen/mm³ keine Behandlung mit Tofacitinib eingeleitet und zudem die Behandlung bei einer ALC < 500 Zellen/mm³ abgebrochen werden sollte. Diese Ausschluss- und Abbruchkriterien waren für die Studie ORAL STANDARD, anders als für die Studie ORAL STRATEGY, nicht festgelegt. In beiden Studien wurden jedoch hämatologische Untersuchungen in vergleichbaren Abständen und zu jeder Studienvisite durchgeführt. Aus den vorliegenden Informationen lässt sich nicht entnehmen, dass die in der Fachinformation genannten Kriterien in der Studie ORAL STANDARD verletzt wurden:

- Ausschlusskriterium ALC < 750 Zellen/mm³: Dieses Kriterium war in der ORAL STANDARD-Studie indirekt gegeben, indem Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die eine definierte Untergrenze für Leukozyten (< 3000 Zellen/mm³) unterschritten. Zudem wird im Studienbericht der ORAL STANDARD-Studie für keinen der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine Lymphopenie als momentane Erkrankung oder Vorerkrankung aufgeführt.
- Abbruchkriterium ALC < 500 Zellen/mm³: Die UE-Auswertungen der beiden Studien zeigen, dass obwohl es in der ORAL STRATEGY-Studie während der Studienlaufzeit zu mehreren Lymphopenie-Ereignissen gekommen ist, kein einziger Fall einer Lymphopenie in der ORAL STANDARD-Studie erfasst wurde (siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3.11).

Dessen ungeachtet hätte der pU konsequenterweise die Studie ORAL STANDARD aufgrund seiner Argumentation insgesamt nicht berücksichtigen dürfen, da die Fortsetzung einer abzubrechenden Tofacitinib-Therapie die Wirksamkeit von Tofacitinib potenziell überschätzen würde.

Vor diesem Hintergrund wird dem pU in seiner Argumentation nicht gefolgt und die Daten der ORAL STANDARD-Studie zu schwerwiegenden Infektionen werden, wie die übrigen Daten dieser Studie auch, für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Weitere spezifische UEs

Der pU legt weitere Analysen zu häufigen UEs vor und benennt für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Abbruch wegen UEs) einen Vorteil von Tofacitinib. Dieser Endpunkt wurden jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht als spezifisches UE eingeschlossen, da er die Symptomatik der Grunderkrankung abbildet und daher bereits in den Morbiditätsendpunkten erfasst ist.

Weitere nicht eingeschlossene Endpunkte

Folgende vom pU vorgelegten Endpunkte und Operationalisierungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechend der Begründungen in der Erstbewertung A17-18 nicht eingeschlossen, und an dieser Stelle daher auch nicht erneut kommentiert:

Morbidität

- Remission:
 - DAS28-4 ESR < 2,6
 - DAS28-4 CRP < 2,6
 - SDAI $\leq$ 3,3
- Ansprechen:
 - EULAR-Response (gutes Ansprechen, gutes und moderates Ansprechen)
 - nach ACR (ACR 70 und ACR 50)
- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (Physician Global Assessment of Arthritis, VAS)

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU liefert für die relevante Teilpopulation keine Daten auf SOC- / PT-Ebene. In Modul 5 legt er 4 separate Dateien mit Auswertungen zu UEs auf SOC- / PT-Ebene vor, jeweils pro Studie und jeweils für die Gesamtpopulationen oder die bDMARD-vorbehandelten Patientenpopulationen. Diese Dateien beinhalten mehrere tausend Seiten mit Einzelergebnissen pro Seite ohne Angabe eines Schwellenwerts oder einer anderen erklärenden Systematik für die Zusammenstellung dieser UEs. Durch punktuellen Abgleich der UE-Daten der Studie ORAL STRATEGY zwischen Studienbericht und Zusatzanalysen, sowie der Beschreibung des pU in Modul 4 A, lässt sich jedoch hinreichend sicher davon ausgehen, dass die Auswertungen zur Gesamtpopulation beider Studien für die gewählten Schwellenwerte für die Darstellung der häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs in Anhang B vollständig sind.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die gleichen Subgruppenmerkmale wie in der Erstbewertung von Tofacitinib (A17-18) betrachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter ($\leq$ 65 / $>$ 65 Jahre)
- Region (Europa / restliche Welt)
- Krankheitsaktivität zu Studienbeginn basierend auf DAS28-4 ESR ($\leq$ 5,1 / $>$ 5,1)

Der pU legt für alle eingeschlossenen Endpunkte, außer für die Operationalisierung DAS28-4 CRP $\leq$ 3,2 des Endpunkts niedrige Krankheitsaktivität, Subgruppenanalysen für die

Gesamtpopulation vor. Dies ist ohne weitere Konsequenz, da dieser Endpunkt durch Subgruppenanalysen für 3 weitere Operationalisierungen abgedeckt ist, die keine Effektmodifikation zeigen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU zieht die beiden RCTs ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zum Vergleich von Tofacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX heran. Beide Studien ordnet der pU der Evidenzstufe Ib zu und beurteilt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene in beiden Studien als niedrig. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial bewertet der pU für alle Endpunkte als niedrig; mit Ausnahme der Endpunkte DAS28-4 ESR, EULAR-Response ESR und der Fragebogen WLQ und WPAI. Aufgrund der Qualität der Studien und des größtenteils auch auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzten Verzerrungspotenzials, wertet der pU die Aussagekraft der Ergebnisse als hoch ein. Dies würde auf Basis einer Einzelstudie einen Hinweis, auf Basis einer Metaanalyse einen Beleg (für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial) bzw. einen Hinweis oder Anhaltspunkt (für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial) rechtfertigen.

Die Einschätzung des pU bezüglich des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird geteilt. Allerdings wird dem pU in der Beurteilung von endpunktspezifischen Verzerrungspotenzialen, sowie zur Relevanz einzelner Endpunkte, nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist, leitet der pU weder einen Zusatznutzen noch einen geringeren Nutzen von Tofacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX ab. Die Bewertung des pU basiert dabei auf den Ergebnissen der Gesamtpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY.

Seine Einschätzung basiert unter anderem darauf, dass der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Tofacitinib für schwerwiegende Infektionen nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sei. Er begründet dies mit den nicht der Fachinformation entsprechenden Patienteneinschluss- und Abbruchkriterien bezüglich der ALC für die ORAL STANDARD-Studie. Der pU ist in dieser Argumentation nicht konsistent zu seiner Erstbewertung zu Tofacitinib, in welcher er die damals vorgelegten Daten nicht infrage stellte.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die rheumatoide Arthritis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Tofacitinib [9]. Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Im Rahmen der Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tofacitinib für die Patientenpopulation b2 aus dem Jahr 2017 [3], ergibt sich für die Zielpopulation die Fragestellung:

- Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist, darunter:
 - Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen sowie
 - Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive Methotrexat) ansprachen.

Der pU hat die Herleitung der GKV-Zielpopulation in Modul 3 A insgesamt für 4 verschiedene Teilpopulationen vorgenommen. Im Folgenden wird lediglich die Herleitung der GKV-Zielpopulation für die Patientenpopulation b2 bewertet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis ein hoher Bedarf an neuen und gut verträglichen Therapieoptionen. Diese sollten laut pU zielgerichtet in den zugrundeliegenden Pathomechanismus eingreifen, die Krankheitsaktivität kontrollieren und mögliche Schübe und Organschädigungen reduzieren oder vermeiden.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten ab.

Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis in Deutschland

Zunächst leitet der pU die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis von 0,8 % in der erwachsenen deutschen Bevölkerung aus der Literatur ab [17]. Die Zahl der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2018 entnimmt der pU aus den Daten des Statistischen Bundesamtes [18]. Es ergibt sich somit eine Prävalenz von 552 000 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland.

Für den Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis zieht er anschließend 2 Quellen heran. Die Untergrenze (49,5 %) entnimmt der pU einem systematischen Review über die globalen Folgen der rheumatoiden Arthritis von Cross et al. aus dem Jahr 2014 [19]. Die Obergrenze (68,6 %) ermittelt er aus Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums aus dem Jahr 2014 [20]. Diese enthält Daten von ca. 8000 Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose rheumatoider Arthritis. In den Studien wurde der Schweregrad laut pU durch den Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) bei Cross et al. [19] beziehungsweise durch den DAS28 in der Kerndokumentation [20] definiert. Er berechnet so 273 240 bis 378 672 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis in Deutschland.

Schritt 2: Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis, die für eine Behandlung mit einem DMARD infrage kommen

Auf Basis einer registerbasierten Analyse aus Schweden von Eriksson et al. [21] aus dem Jahr 2013, nimmt der pU an, dass circa 89 % der Patientinnen und Patienten eine DMARD-Therapie erhalten. Dies entspricht einer Anzahl von 243 184 bis 337 018 Patientinnen und Patienten.

Zur Plausibilisierung dieses Anteils verweist der pU auf eine Publikation u. a. auf Basis der Kerndokumentation, in der ein Anteil von 88 % berichtet wird [22].

Schritt 3: Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf eine vorhergehende Behandlung mit 1 cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Der pU berechnet einen Anteil von 28,82 % der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf 1 cDMARD. Dies berechnet er auf Grundlage der Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (Datenstand 2015) [20]. Die zugrunde liegende Verteilung der Schweregrade innerhalb der Patientengruppe mit einer 2. DMARD-Therapie entnimmt der

pU einer weiteren Publikation auf Basis der Daten der Kerndokumentation. In dieser wurde die mittelschwere und schwere rheumatoide Arthritis über einen DAS28 von 3,2 bis 5,1 und einen DAS28 über 5,1 operationalisiert [23].

Schritt 4: Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis und ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen

Der pU bestimmt auf Basis der Daten des Biologika-Registers RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) einen Anteil der Patientinnen und Patienten von 18,66 % ohne ungünstige Prognosefaktoren und errechnet komplementär daraus einen Anteil von 81,34 % der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren [23].

Unter Zugrundelegung dieses Anteils bestimmt der pU für die Patientengruppe mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen (aus Schritt 3), somit insgesamt 57 006 bis 79 003 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf eine vorhergehende Behandlung mit mehreren cDMARDs unzureichend angesprochen haben

Der pU errechnet analog zu Rechenschritt 3 (unter Zugrundelegung der Verteilung der Schweregrade innerhalb der Patientengruppe mit mindestens 3 DMARD-Therapien [23]) einen Anteil von 17,95 % der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf mindestens das 2. cDMARD unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben (bDMARD-naive). Die Daten entnimmt er ebenfalls den Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (Datenstand 2015) [20].

Der pU überträgt diesen Anteilswert auf die von ihm ermittelte Anzahl aus Rechenschritt 2 und berechnet so insgesamt 43 651 bis 60 494 Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen.

Schritt 6: Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis ohne MTX-Unverträglichkeit

Der pU diskutiert die Angaben aus der Literatur von 11 % bis 37 % mit MTX-Unverträglichkeit [24-30]. Er nimmt anschließend einen Anteil von 20 % mit MTX-Unverträglichkeit an und schlussfolgert im Umkehrschluss, dass 80 % keine Unverträglichkeit aufweisen.

Ausgehend von den berechneten Patientenzahlen aus den Rechenschritten 4 und 5, bestimmt der pU 80 526 bis 111 597 bDMARD-naive Patientinnen und Patienten ohne MTX-Unverträglichkeit, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist.

Schritt 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Aus der Anzahl der gesetzlich versicherten Personen und der Anzahl der Gesamtbevölkerung für 2018 errechnet der pU einen GKV-Anteil von 87,19 % an allen erwachsenen Einwohnern Deutschlands [18,31].

Für die Patientenpopulation b2 ermittelt der pU 70 207 bis 97 297 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Jedoch sind das methodische Vorgehen sowie vom pU getroffene Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar. Es bestehen zudem Unklarheiten und Unsicherheiten bei den verwendeten Quellen.

Zunächst werden die Unklarheiten bezüglich des methodischen Vorgehens und der vom pU getroffenen Annahmen, die nicht nachvollziehbar sind, aufgeführt.

Zu Schritt 1:

Der pU geht von einer Prävalenz der rheumatoiden Arthritis von 0,8 % aus. Im Abgleich mit den Angaben des Robert Koch-Instituts [32] und weiteren Quellen stellte dieser Wert bisher eine plausible Obergrenze dar [33,34]. Die Studien beruhen u. a. auf Angaben der Jahre 1984 bis 1988 bzw. aus dem Jahr 2005. In der genannten Literatur wird zudem von einer Untergrenze der Prävalenz von 0,5 % ausgegangen [32,34].

Aus einer aktuellen Analyse des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland bezüglich der Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis, die im November 2017 veröffentlicht wurde [35], ergeben sich Hinweise, dass die Obergrenze der Prävalenz höher als 0,8 % liegen könnte. Diese Publikation lag zum Zeitpunkt der Erstellung der 1. Dossierbewertung von Tofacitinib noch nicht vor.

In der Analyse wurden vertragsärztliche Abrechnungsdaten von GKV-Versicherten mit rheumatoider Arthritis ab einem Alter von 15 Jahren ausgewertet. Bei der Ermittlung der Prävalenz wurde ein Fall mit rheumatoider Arthritis gezählt, wenn im Zeitraum von 2009 bis 2014 in mindestens 2 Jahren in mindestens 2 Quartalen eine gesicherte M05- und M06-Diagnose und mindestens 1 durchgeführte Entzündungsdiagnostik vorlagen. Es durfte zusätzlich nur eine Lücke von maximal 2 Jahren zwischen den Jahren mit erfüllter Falldefinition liegen [35]. Im Ergebnis wird die Prävalenz für das Jahr 2014 auf 1,20 % geschätzt. Es wird zudem darauf hingewiesen, dass aufgrund der im Jahr 2010 geänderten Klassifikationskriterien zur Definition einer rheumatoiden Arthritis eine Zunahme der Prävalenz im Zeitverlauf durch eine daraus resultierende weiter gefasste Definition möglich ist. Zudem wurde darauf hingewiesen, dass in Studien, die vor dem Jahr 2010 abgeschlossen wurden, ggf. eine eingeschränkere Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis vorgenommen wurde.

Der pU ermittelt aus einer systematischen Übersichtsarbeit von Cross et al. aus dem Jahr 2014 [19] eine Untergrenze von 49,5 % Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis. Für die Bestimmung der Verteilung der Schweregrade lagen insgesamt 8 Studien aus Nordamerika, Westeuropa und Nordafrika/Nahost zugrunde. Das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis wurde anhand der damals aktuellen ACR/EULAR Kriterien von 1987 bestimmt. Der Schweregrad der rheumatoiden Arthritis wurde anhand des HAQ-DI beurteilt.

Die Übertragbarkeit des Anteils u. a. auf Basis ausländischer Studien auf den deutschen Versorgungskontext und die alleinige Ableitung des Schweregrads durch den HAQ-DI ist mit Unsicherheit behaftet. Es liegt keine einheitliche Definition für die Einteilung der rheumatoiden Arthritis in Schweregrade vor. Vielmehr scheint es sinnvoll verschiedene messbare Komponenten einzubeziehen wie die klinische Symptomatik (z. B. DAS28), patientenbezogene Outcomes (von denen der HAQ-DI ein Beispiel darstellt), den zeitlichen Verlauf, extraartikuläre Manifestationen, radiologische Veränderungen und das Vorliegen von serologisch nachweisbaren Antikörpern [36].

Zu Schritt 3 und 5:

Der pU berechnet den Schweregrad der Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf eine Behandlung mit dem 1. cDMARD beziehungsweise 2. cDMARD unzureichend angesprochen haben, alleinig über den DAS28 (mittelschwer bis schwer). Dies ist rechnerisch nachvollziehbar. Wie bereits in Schritt 1 erwähnt, scheint es jedoch sinnvoll zusätzlich verschiedene messbare Komponenten einzubeziehen [36].

Zudem sind die Anteile von 28,82 % und 17,95 % mit Unsicherheit behaftet, da der Schweregrad vom pU aus der Patientengruppe mit einer 2. DMARD-Therapie bzw. mit mindestens 3 DMARD-Therapien aus der Kerndokumentation hergeleitet wurden [23]. Es bleibt unklar, inwieweit sich hierunter nicht auch Patientinnen und Patienten mit bDMARD Behandlung befunden haben.

Zu Schritt 4:

Der pU nutzt das Vorliegen von Gelenkerosionen sowie weitere Faktoren zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren. Das Vorgehen des pU ist insgesamt nachvollziehbar und der Anteil von 18,66 % der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren in der Größenordnung plausibel. Es ergeben sich Unsicherheiten dadurch, dass im Vergleich mit den vom G-BA genannten ungünstigen Prognosefaktoren unklar ist, ob es sich bei dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Gelenkerosionen um ein frühes Auftreten der Gelenkerosionen handelt. Für den Parameter Krankheitsaktivität ist zudem lediglich der DAS28 verwendet worden. Im Verfahren von Tofacitinib (Erstbewertung) aus dem Jahr 2017 hat der G-BA folgende ungünstige Prognosefaktoren angegeben:

- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene),
- hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate),
- frühes Auftreten von Gelenkerosionen.

Im Folgenden werden die Hauptpunkte für bestehende Unklarheiten und Unsicherheiten bei den vom pU verwendeten Quellen aufgeführt.

Zu Schritt 1:

Die Obergrenze von 68,6 % der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis ermittelt der pU aus der Kerndokumentation (Datenjahr 2014) [20]. Es besteht die grundsätzliche Limitation der Studie, dass lediglich Patientinnen und Patienten aus rheumatologischen Praxen und Zentren eingeschlossen wurden und dadurch eine leichte Überschätzung der Schweregradverteilung bestehen kann. Unklar ist, auf welchen Kriterien die Rheumatologinnen und Rheumatologen den Schweregrad bestimmt haben. Wie auch vom pU beschrieben, wird in den Publikationen von Albrecht 2017 und Zink 2014 [20,22] auf Unsicherheiten hinsichtlich der Repräsentativität der Daten verwiesen. So lässt sich in einem Abgleich mit der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern eine Erfassung von etwas schwerer und länger Erkrankten innerhalb der Kerndokumentation beobachten [22]. Es ist daher insgesamt von einer Unsicherheit der Daten auszugehen, nicht zuletzt auch, weil der pU lediglich 1 Datenjahr (2014) betrachtet.

Zu Schritt 2:

Die verwendete schwedische registerbasierte Analyse von Eriksson et al. [21] untersucht 8826 inzidente Patientinnen und Patienten mit Diagnose der rheumatoiden Arthritis in den Jahren 2006 bis 2008 in Bezug auf die erfolgte Behandlung. In der Studie wurden 3 unterschiedliche Definitionen für das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis verwendet. Je nach Definition erhielten 84 % bis 89 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit einem DMARD. Die Autoren führen aus, dass die Definition der rheumatoiden Arthritis in ihrer Analyse von den EULAR-Kriterien abweichen kann. In der Analyse von Eriksson gibt es zudem keine Informationen über die Schweregradverteilung der inzidenten Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis. Der Anteil von 89 % ist daher mit Unsicherheit behaftet, da in der zugrunde liegenden Population auch Patientinnen und Patienten mit leichter rheumatoider Arthritis enthalten sein konnten. Insgesamt ist somit die Übertragung des Anteils aus der inzidenten Patientenpopulation von Eriksson ohne Information über die Verteilung der Schweregrade auf alle Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis unsicher.

Zu Schritt 6:

Die Schätzung des pU von 20 % der Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Aus den Quellen sind die von ihm diskutierten

Angaben teilweise nicht schlüssig nachvollziehbar, die Daten sind teilweise veraltet und repräsentieren nicht die im heutigen Versorgungsalltag übliche MTX-Dosis [24-30].

Die Anzahl von 70 207 bis 97 297 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet und könnte insbesondere aufgrund der Nichtberücksichtigung der Untergrenze der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis (0,5 %) sowie der möglichen höheren Obergrenze der Prävalenz insgesamt sowohl höher als auch niedriger liegen.

Eine Neuberechnung auf Basis der vom pU verwendeten Anteile und Quellen unter Zugrundelegung der Untergrenze der Prävalenz von 0,5 % sowie einer Obergrenze der Prävalenz von 1,20 % würde eine Anzahl von 43 882 bis 145 955 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben. Hierbei sind jedoch die bereits aufgeführten Unsicherheiten bei den vom pU verwendeten Quellen, Anteilen und Annahmen zu berücksichtigen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU erwartet eine Zunahme der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in den nächsten 5 Jahren. Er beruft sich dabei auf Angaben zur 12-Monats-Prävalenz aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes basierend auf den Gesundheitssurveys GEDA (Gesundheit in Deutschland aktuell) [37]. Er extrapoliert die Daten der Jahre 2009 bis 2012 für die Jahre 2018 bis 2022 und berechnet somit eine Steigerung von ca. 3 Prozentpunkten pro Jahr.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

In den Tragenden Gründen des G-BA zu Tofacitinib aus dem Jahr 2017 [3] wird die Befristung auf eine Kombinationstherapie von Tofacitinib mit MTX für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist, beschränkt. Der G-BA hat dafür folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- bDMARD in Kombination mit MTX (Abatacept oder Adalimumab oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab).

Der pU ermittelt für Tofacitinib und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils die Kosten für das erste Behandlungsjahr und die Folgejahre. Da es sich um eine kontinuierliche Therapie handelt, sind die zu Therapiebeginn anfallenden Kosten nicht zu berücksichtigen. Im Folgenden werden lediglich die Angaben des pU für die Folgejahre bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [9,38-44].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tofacitinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [9,38-44].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tofacitinib und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2018 wieder.

Für Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab und Abatacept jeweils in Kombination mit MTX sind andere Kombinationen der Packungsgrößen wirtschaftlicher.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Tofacitinib sowie die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in den Folgejahren an. Für Abatacept, Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab entspricht dies der jeweiligen Fachinformation [38-44].

Der pU vernachlässigt regelmäßig anfallende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Methotrexat wie beispielsweise die Kontrolle der Nierenfunktion. Für Tofacitinib vernachlässigt der pU Untersuchungen auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektionen in den Folgejahren, die gemäß Fachinformation während der Anwendung anfallen [9]. Zusätzlich sollen gemäß der Fachinformation von Tofacitinib regelmäßige Laborkontrollen (z. B. der Lymphozyten und Neutrophilenzahl) durchgeführt werden. Die damit verbundenen Kosten berücksichtigt der pU ebenfalls nicht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Tofacitinib in Kombination mit MTX mit 17 611,82 € bis 17 688,71 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der Folgejahre vernachlässigt der pU.

Die Jahrestherapiekosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen ebenfalls den Arzneimittelkosten und befinden sich in Tabelle 20 in Abschnitt 4.4.

Die Arzneimittelkosten für Golimumab in Kombination mit MTX sind plausibel. Für Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab und Abatacept jeweils in Kombination mit MTX sind andere Kombinationen der Packungsgrößen wirtschaftlicher. Die Arzneimittelkosten dieser Arzneimittel liegen dennoch in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt der pU für MTX.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass in der vorliegenden Therapiesituation zahlreiche Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen und daher nicht davon auszugehen ist, dass alle Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Tofacitinib behandelt werden. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Tofacitinib.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl von 70 207 bis 97 297 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet und könnte insbesondere aufgrund der Nichtberücksichtigung der Untergrenze der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis (0,5 %) sowie der möglichen höheren Obergrenze der Prävalenz insgesamt sowohl höher als auch niedriger liegen.

Eine Neuberechnung auf Basis der vom pU verwendeten Anteile und Quellen unter Zugrundelegung der Untergrenze der Prävalenz von 0,5 % sowie einer Obergrenze der Prävalenz von 1,20 % würde eine Anzahl von 43 882 bis 145 955 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben. Hierbei sind jedoch die bereits aufgeführten Unsicherheiten bei den vom pU verwendeten Quellen, Anteilen und Annahmen zu berücksichtigen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Tofacitinib in Kombination mit MTX sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der Folgejahre vernachlässigt der pU.

Für Golimumab sind die Arzneimittelkosten in Kombination mit MTX nachvollziehbar und plausibel. Die Arzneimittelkosten der übrigen zweckmäßigen Vergleichstherapien liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt der pU für MTX.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Kombination von Tofacitinib mit MTX bei Patientinnen und Patienten, für die erstmalig eine Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kombinationstherapie Tofacitinib + MTX ▪ Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist ^b	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib [3] entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 [4] und des zugehörigen Addendums A17-43 [5]: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen, sowie Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Kombinationstherapie Tofacitinib + MTX	Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist ^b	70 207–97 297	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet und könnte insbesondere aufgrund der Nichtberücksichtigung der Untergrenze der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis (0,5 %) sowie der möglichen höheren Obergrenze der Prävalenz insgesamt sowohl höher als auch niedriger liegen. Eine Neuberechnung auf Basis der vom pU verwendeten Anteile und Quellen unter Zugrundelegung der Untergrenze der Prävalenz von 0,5 % sowie einer Obergrenze der Prävalenz von 1,20 % würde eine Anzahl von 43 882 bis 145 955 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben. Hierbei sind jedoch die bereits aufgeführten Unsicherheiten bei den vom pU verwendeten Quellen, Anteilen und Annahmen zu berücksichtigen.
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation b: Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib [3] entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 [4] und des zugehörigen Addendums A17-43 [5]: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen, sowie Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € ^a	Kommentar
Tofacitinib + MTX	Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist ^b	17 611,82–17 688,71	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Abatacept + MTX		18 131,90–18 208,79	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von MTX.
Adalimumab + MTX		21 561,08–21 637,97	
Certolizumab-Pegol + MTX		18 932,96–19 009,85	
Etanercept + MTX		17 381,52–17 458,41	
Tocilizumab + MTX		21 469,92–21 546,81	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von MTX.
Golimumab + MTX	20 080,91–20 157,80		
a: Angaben des pU b: Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib [3] entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 [4] und des zugehörigen Addendums A17-43 [5]: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen, sowie Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Angaben beziehen sich auf die Fachinformation (FI) zu XELJANZ. Weitere Informationen sind der FI zu entnehmen.“

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 5 mg.

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat nicht erforderlich.

Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit XELJANZ zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Bei dosisbezogenen anomalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen 1, 2 und 3 richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen.

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl unter 750 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die XELJANZ-Dosis sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) auf einmal täglich 5 mg reduziert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die reduzierte Dosis von einmal täglich 5 mg auch nach der Hämodialyse beibehalten werden.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Dosis sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) auf einmal täglich 5 mg reduziert werden. XELJANZ darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden.

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die Datenlage begrenzt.

Ältere Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken haben, können XELJANZ 5 mg Tabletten zerkleinert mit Wasser einnehmen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XELJANZ bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt im Anwendungsgebiet juvenile idiopathische Arthritis keinen relevanten Nutzen von XELJANZ bei Kindern unter 2 Jahren.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die XELJANZ-Dosis sollte bei Patienten, die starke Inhibitoren von Cytochrom (CYP) P450 3A4 (z. B. Ketoconazol) erhalten, auf einmal täglich 5 mg reduziert werden. Ebenfalls sollte die XELJANZ-Dosis auf einmal täglich 5 mg reduziert werden bei Patienten, die gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

XELJANZ kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Tuberkulose (TB), schwere Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Schwangerschaft und Stillzeit“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 19.10.2017 [Zugriff: 16.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-18 [online]. 28.07.2017 [Zugriff: 16.04.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-18_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): Addendum zum Auftrag A17-18; Auftrag A17-43 [online]. 28.09.2017 [Zugriff: 16.04.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-43_Tofacitinib_Addendum-zum-Auftrag-A17-18_V1-0.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 19.10.2017 [Zugriff: 26.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3091/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_BAnz.pdf.
7. 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.
8. 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.
9. Pfizer. XELJANZ 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 23.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

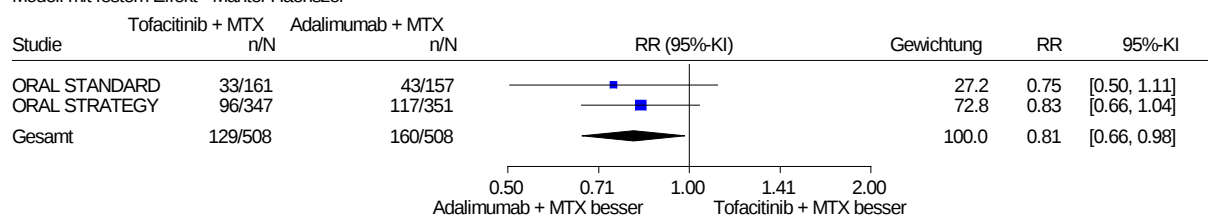
10. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying uncertainty in the summary intervention effect and estimating between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
11. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3): 573-586.
12. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388(10055): 2023-2038.
13. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997; 36(5): 551-559.
14. Tang K, Beaton DE, Boonen A, Gignac MA, Bombardier C. Measures of work disability and productivity: Rheumatoid Arthritis Specific Work Productivity Survey (WPS-RA), Workplace Activity Limitations Scale (WALS), Work Instability Scale for Rheumatoid Arthritis (RA-WIS), Work Limitations Questionnaire (WLQ), and Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(Suppl 11): S337-S349.
15. Zhang W, Bansback N, Boonen A, Young A, Singh A, Anis AH. Validity of the work productivity and activity impairment questionnaire: general health version in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(5): R177.
16. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(7): 1478-1487.
17. Zink A, Albrecht K. Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Z Rheumatol* 2016; 75(4): 346-353.
18. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland: animierte Darstellung [online]. 2015 [Zugriff: 08.02.2018]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2018&v=2&g>.
19. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(7): 1316-1322.
20. Albrecht K, Huscher D, Eidner T, Kleinert S, Spathling-Mestekemper S, Bischoff S et al. Versorgung der rheumatoiden Arthritis 2014: aktuelle Daten aus der Kerndokumentation. *Z Rheumatol* 2017; 76(1): 50-57.
21. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Askling J. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(6): 870-878.

22. Zink A. Versorgungsforschung in der Rheumatologie: aktueller Stand. *Z Rheumatol* 2014; 73(2): 115-122.
23. Albrecht K, Richter A, Meissner Y, Huscher D, Baganz L, Thiele K et al. Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? Eine Abschätzung anhand von drei epidemiologischen Kohorten. *Z Rheumatol* 2017; 76(5): 434-442.
24. Calasan MB, Van den Bosch OF, Creemers MC, Custers M, Heurkens AH, Van Woerkom JM et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(6): R217.
25. Aletaha D, Stamm T, Kapral T, Eberl G, Grisar J, Machold KP et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(10): 944-951.
26. Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(9): 975-981.
27. Salliot C, Van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7): 1100-1104.
28. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. *Z Rheumatol* 2012; 71(7): 592-603.
29. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4): CD008495.
30. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M et al. Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis [online]. 08.2011 [Zugriff: 03.01.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Management_fruehe_rheumatoide_Arthritis_2011-abgelaufen.pdf.
31. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 01.2018 [Zugriff: 07.02.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.
32. Zink A, Minden K, List SM. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 49). URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rheumatische_erkr.pdf?__blob=publicationFile.

33. Westhoff G, Schneider M, Raspe H, Zeidler H, Runge C, Volmer T et al. Advance and unmet need of health care for patients with rheumatoid arthritis in the German population: results from the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(6): 650-657.
34. Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe HH. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989; 79: 33-44.
35. Steffen A, Holstiege J, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland: eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten [online]. 2017 [Zugriff: 26.06.2018]. (Versorgungsatlas-Berichte; Band 17/08). URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/85/VA-85-RheumatoideArthritis-Bericht_v6.pdf
36. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 960-977.
37. Robert Koch-Institut. Arthritis. In: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". Berlin: RKI; 2014. URL: http://www.gbe-bund.de/pdf/GEDA_2012_Gesamtausgabe.pdf.
38. Bristol-Myers Squibb Pharma. ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 21.12.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Abbvie. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 23.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. UCB Pharma. Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 23.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Biogen, Samsung Bioepis. Benepali 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 23.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. MSD Sharp & Dohme. Simponi 100 mg Injektionslösung: vorgefüllter Injektor/Fertigspritze; Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 23.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. Medac. Metex 7,5 mg/10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 23.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Roche. RoActemra Fertigpen: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 23.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Selbst berechnete Metaanalysen

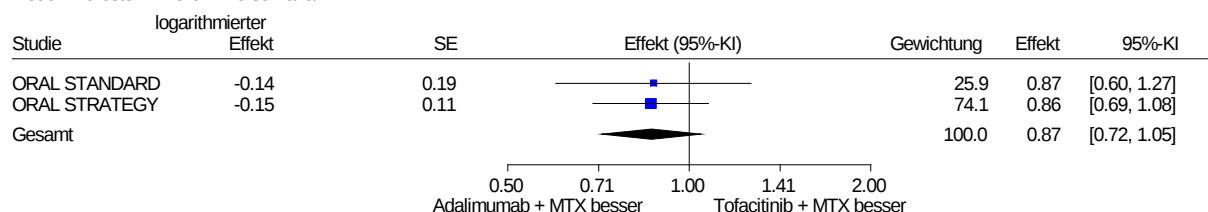
Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX - (relevante Teilpopulation, NRI)
Niedrige Krankheitsaktivität, DAS28-4(ESR) ≤ 3.2
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.20$, $df=1$, $p=0.656$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-2.13, $p=0.033$

Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (Operationalisierung DAS28-4 ESR $\leq 3,2$) für die relevante Teilpopulation (Non-Responder-Imputation)

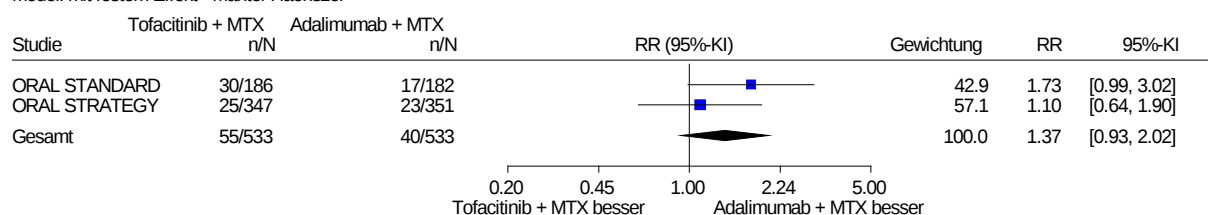
Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX - (relevante Teilpopulation, ZVT mit Varianzkorrektur)
Niedrige Krankheitsaktivität, DAS28-4(ESR) ≤ 3.2
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.963$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.49, $p=0.136$

Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (Operationalisierung DAS28-4 ESR $\leq 3,2$) für die relevante Teilpopulation (ZVT-Imputation mit Varianzkorrektur)

Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX - relevante Teilpopulation
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=1.28$, $df=1$, $p=0.258$, $I^2=22.0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.58, $p=0.113$

Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt SUEs für die relevante Teilpopulation

Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX - relevante Teilpopulation
Schwerwiegende Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

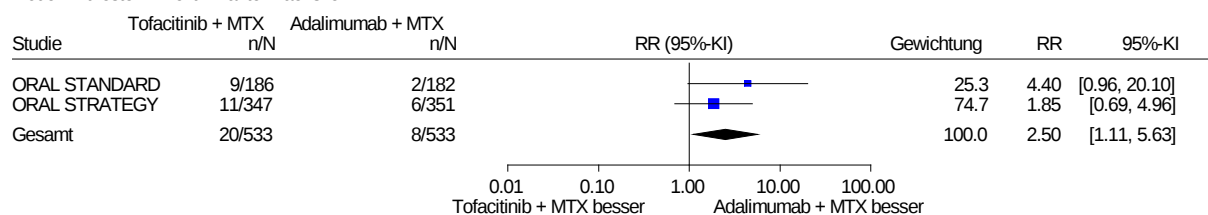


Abbildung 4: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) für die relevante Teilpopulation (Differenz der Ereignisse aus Gesamtpopulation und bDMARD-vorbehandelter Patientenpopulation)

Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX - Gesamtpopulation
Schwerwiegende Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

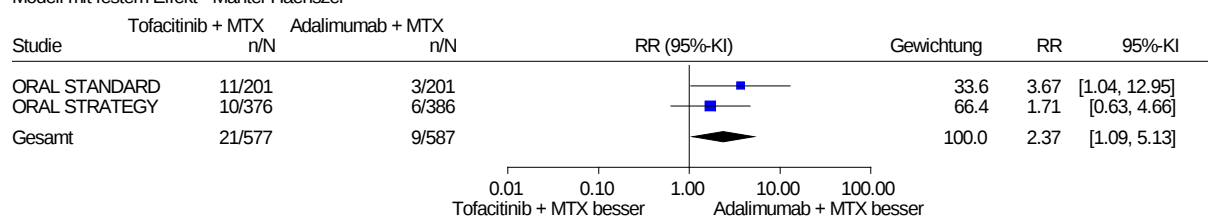


Abbildung 5: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) für die Gesamtpopulation (Daten aus Studienbericht der ORAL STRATEGY-Studie)

Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX - relevante Teilpopulation
Schwerwiegende Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

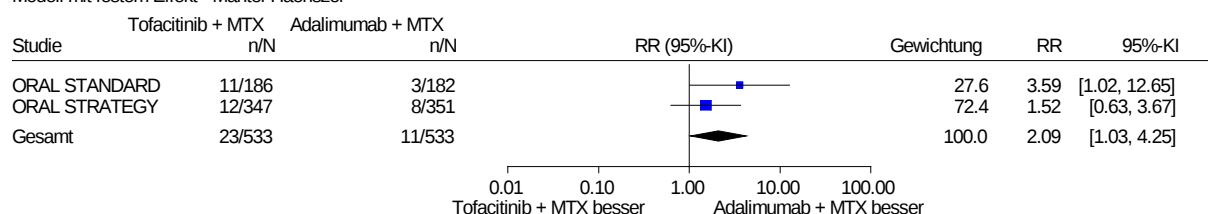


Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) für die relevante Teilpopulation (Daten aus Addendum A17-43 zur Erstbewertung von Tofacitinib)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC ≥ 5 %, im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STANDARD, Gesamtpopulation)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tofacitinib + MTX N = 201	Adalimumab + MTX N = 201
ORAL STANDARD		
Gesamtrate UEs	148 (73,6)	146 (72,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	n. e.	n. e.
Vertigo	5 (2,5)	3 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (19,9)	38 (18,9)
Diarrhoe	8 (4,0)	7 (3,5)
Dyspepsie	6 (3,0)	6 (3,0)
Uebelkeit	6 (3,0)	5 (2,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (10,5)	23 (11,4)
Oedem peripher	7 (3,5)	5 (2,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79 (39,3)	72 (35,8)
Bronchitis	10 (5,0)	9 (4,5)
Herpes zoster	6 (3,0)	5 (2,5)
Nasopharyngitis	18 (9,0)	14 (7,0)
Pharyngitis	6 (3,0)	4 (2,0)
Infektion der oberen Atemwege	18 (9,0)	12 (6,0)
Harnwegsinfektion	9 (4,5)	15 (7,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (10,0)	20 (10,0)
Sturz	4 (2,0)	5 (2,5)
Untersuchungen	29 (14,4)	19 (9,5)
Alaninaminotransferase erhöht	6 (3,0)	3 (1,5)
Gewicht erhöht	6 (3,0)	2 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung	28 (13,9)	35 (17,4)
Arthralgie	3 (1,5)	7 (3,5)
Rückenschmerzen	8 (4,0)	7 (3,5)
Gelenkschwellung	0 (0)	5 (2,5)
rheumatoide Arthritis	6 (3,0)	3 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (11,4)	19 (9,5)
Kopfschmerz	11 (5,5)	9 (4,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC ≥ 5 %, im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STANDARD, Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tofacitinib + MTX N = 201	Adalimumab + MTX N = 201
ORAL STANDARD		
Gesamtrate UEs	148 (73,6)	146 (72,6)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (5,0)	12 (6,0)
Schlaflosigkeit	5 (2,5)	5 (2,5)
Erkrankungen der oberen Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (8,0)	16 (8,0)
Husten	3 (1,5)	6 (3,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	21 (10,4)	24 (11,9)
Ausschlag	3 (1,5)	6 (3,0)
Gefaesserkrankungen	11 (5,5)	8 (4,0)
Hypertonie	10 (5,0)	2 (1,0)
a: Die angegebenen Schwellenwerte wurden vom pU in Modul 4 A des Dossiers angewandt. Es wird angenommen, dass diese Schwellenwerte auch für die Erstellung der Daten für UEs in den Zusatzanalysen verwendet wurden. b: MedDRA-Version 13.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: Schwellenwert nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC ≥ 5 %, im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STRATEGY, Gesamtpopulation)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tofacitinib + MTX N = 376	Adalimumab + MTX N = 386
ORAL STRATEGY		
Gesamtrate UEs	231 (61,4)	253 (65,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (17,3)	54 (14,0)
Diarrhoe	13 (3,5)	5 (1,3)
Dyspepsie	9 (2,4)	4 (1,0)
Uebelkeit	13 (3,5)	16 (4,1)
Erbrechen	11 (2,9)	5 (1,3)
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort	18 (4,8)	34 (8,8)
Fieber	3 (0,8)	8 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	123 (32,7)	128 (33,2)
Bronchitis	16 (4,3)	10 (2,6)
Gastroenteritis	8 (2,1)	5 (1,3)
Herpes zoster	8 (2,1)	5 (1,3)
Nasopharyngitis	16 (4,3)	18 (4,7)
Pharyngitis	11 (2,9)	6 (1,6)
Infektion der oberen Atemwege	37 (9,8)	29 (7,5)
Harnwegsinfektion	15 (4,0)	16 (4,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (6,1)	21 (5,4)
Untersuchungen	57 (15,2)	53 (13,7)
Alaninaminotransferase erhöht	23 (6,1)	26 (6,7)
Aspartataminotransferase erhöht	16 (4,3)	16 (4,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	12 (3,2)	5 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	35 (9,3)	47 (12,2)
Arthralgie	8 (2,1)	5 (1,3)
rheumatoide Arthritis	8 (2,1)	8 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	28 (7,4)	24 (6,2)
Kopfschmerz	14 (3,7)	11 (2,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (5,6)	18 (4,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	26 (6,9)	31 (8,0)
Gefaesserkrankungen	n. e.	n. e.
Hypertonie	11 (2,9)	9 (2,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC ≥ 5 %, im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STRATEGY, Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

a: Die angegebenen Schwellenwerte wurden vom pU in Modul 4 A des Dossiers angewandt. Es wird angenommen, dass diese Schwellenwerte auch für die Erstellung der Daten für UEs in den Zusatzanalysen verwendet wurden.
b: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: Schwellenwert nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 23: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STANDARD, Gesamtpopulation)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tofacitinib + MTX N = 201	Adalimumab + MTX N = 201
ORAL STANDARD		
Gesamtrate SUEs	32 (15,9)	18 (9,0)
Herzerkrankungen	1 (0,5)	4 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	2 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (5,5)	3 (1,5)
Zellulitis	2 (1,0)	0 (0)
Pneumonie	2 (1,0)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (3,5)	2 (1,0)
Humerusfraktur	2 (1,0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,5)	3 (1,5)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,5)	2 (1,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,0)	1 (0,5)
a: Die angegebenen Schwellenwerte wurden vom pU in Modul 4 A des Dossiers angewandt. Es wird angenommen, dass diese Schwellenwerte auch für die Erstellung der Daten für UEs in den Zusatzanalysen verwendet wurden.		
b: MedDRA-Version 13.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;		
MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer;		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STRATEGY, Gesamtpopulation)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tofacitinib + MTX N = 376	Adalimumab + MTX N = 386
ORAL STRATEGY		
Gesamtrate SUEs	27 (7,2) ^c	24 (6,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,5)	0 (0) ^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,5) ^c	3 (0,8)
Fieber	0 (0) ^d	2 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0) ^d	3 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (3,2) ^c	6 (1,6)
Zellulitis	2 (0,5) ^c	0 (0) ^d
Pyelonephritis	2 (0,5)	0 (0) ^d
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,1)	4 (1,0) ^c
Fraktur der Hüfte	3 (0,8)	0 (0) ^d
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (0,8)	2 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	4 (1,0)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	2 (0,5)	0 (0) ^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,3)	2 (0,5)
Nierenkolik	0 (0) ^d	2 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,3)	3 (0,8)
a: Die angegebenen Schwellenwerte wurden vom pU in Modul 4 A des Dossiers angewandt. Es wird angenommen, dass diese Schwellenwerte auch für die Erstellung der Daten für UEs in den Zusatzanalysen verwendet wurden. b: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c: abweichende Angaben im Studienbericht d: eigene Berechnung MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STANDARD, Gesamtpopulation)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tofacitinib + MTX N = 201	Adalimumab + MTX N = 201
ORAL STANDARD		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	24 (11,9)	22 (11,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,5)	3 (1,5)
Schmerzen Oberbauch	2 (1,0)	0 (0)
Dyspepsie	2 (1,0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (3,5)	4 (2,0)
Zellulitis	2 (1,0)	1 (0,5)
Untersuchungen	4 (2,0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	4 (2,0)
rheumatoide Arthritis	0 (0)	3 (1,5)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,5)	2 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (1,0)	3 (1,5)
Ausschlag	0 (0)	2 (1,0)
a: Die angegebenen Schwellenwerte wurden vom pU in Modul 4 A des Dossiers angewandt. Es wird angenommen, dass diese Schwellenwerte auch für die Erstellung der Daten für UEs in den Zusatzanalysen verwendet wurden. b: MedDRA-Version 13.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MTX: Methotrexat; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm^a) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STRATEGY, Gesamtpopulation)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX
	N = 376	N = 386
ORAL STRATEGY		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	26 (6,9)	37 (9,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,5)	2 (0,5)
Neutropenie	0 (0)	2 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	3 (0,8)
Fieber	0 (0)	2 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	3 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (2,4)	10 (2,6)
Herpes zoster	1 (0,3)	3 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	2 (0,5)
Untersuchungen	4 (1,1)	5 (1,3)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	2 (0,5)
Leberenzym erhöht	1 (0,3)	2 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	4 (1,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (0,8)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	2 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,3)	2 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,5)	1 (0,3)
a: Die angegebenen Schwellenwerte wurden vom pU in Modul 4 A des Dossiers angewandt. Es wird angenommen, dass diese Schwellenwerte auch für die Erstellung der Daten für UEs in den Zusatzanalysen verwendet wurden.		
b: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;		
MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer;		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Übersicht der vorgelegten Daten zu schwerwiegenden Infektionen

Tabelle 27: Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zu schwerwiegenden Infektionen – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (ORAL STANDARD + ORAL STRATEGY)

Endpunkt Population Quelle	ORAL STANDARD		ORAL STRATEGY		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX	RR [95 %-KI]; p-Wert
	n / N	n / N	n / N	n / N	
schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Gesamtpopulation					
Modul 4 A / ZA	11 / 201	3 / 201	12 / 376	6 / 386	2,60 [1,21; 5,57]; 0,014 ^a
Studien- bericht	k. A.	k. A.	10 / 376	6 / 386	2,37 [1,09; 5,13]; 0,029 ^{b, c}
relevante Teilpopulation					
Modul 4 A / ZA	9 / 186 ^d	2 / 182 ^d	11 / 347 ^d	6 / 351 ^d	2,50 [1,11; 5,63]; 0,027 ^b
Addendum A17-43 ^e	11 / 186 ^f	3 / 182 ^f	12 / 347 ^f	8 / 351 ^f	2,09 [1,03; 4,25]; 0,042 ^b
alle schwerwiegenden Infektionen (SIE) ^g					
Gesamtpopulation					
ZA	9 / 201	3 / 201	10 / 376	6 / 386	2,14 [0,98; 4,70]; 0,06 ^a
a: Metaanalyse mit festem Effekt					
b: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt					
c: Für die Berechnung der gepoolten Effektschätzung wurden für die Studie ORAL STANDARD die Ereignisraten aus Modul 4 A / ZA herangezogen.					
d: eigene Berechnung; Differenz der Ereignisse aus den Modul 4 A / ZA für die Gesamtpopulation und bDMARD-vorbehandelten Patientenpopulation					
e: Basierend auf den Daten des pU, die er mit seiner Stellungnahme zu der Erstbewertung A17-18 vorgelegt hat. Diese Daten, d. h. die Ergebnisse der Teilpopulationen, wurden im Addendum A17-43 publiziert.					
f: eigene Berechnung; Summe der Ereignisse für die Teilpopulationen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18					
g: Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation vorgelegt.					
bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIE: Serious Infection Event; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus; ZA: Zusatzanalysen des pU in Modul 5					

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jacqueline	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	ja	ja / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?