

IQWiG-Berichte – Nr. 525

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

Dossierbewertung

Auftrag: A17-18
Version: 1.0
Stand: 28.07.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.04.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-18

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, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

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 Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Julia Kalenski
- Lars Beckmann
- Petra Kohlepp
- Miriam Luhn
- Katrin Nink
- Inga Overesch
- Sonja Schiller
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Tofacitinib, Rheumatoide Arthritis, Nutzenbewertung, NCT00853385

Keywords: Tofacitinib, Rheumatoid Arthritis, Benefit Assessment, NCT00853385

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	14
2.3.1 Eingeschlossene Studien	14
2.4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD	16
2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	16
2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	16
2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	16
2.5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD	17
2.5.1 Studiencharakteristika (Fragestellung 2).....	17
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	22
2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 2)	22
2.5.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2)	25
2.5.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 2)	27
2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 2)	33
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	35
2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 2).....	35
2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	37
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	39
2.6 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs	41
2.6.1 Studiencharakteristika (Fragestellung 3).....	41
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	45

2.6.2.1	Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 3)	45
2.6.2.2	Verzerrungspotenzial (Fragestellung 3)	45
2.6.2.3	Ergebnisse (Fragestellung 3)	47
2.6.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 3)	53
2.6.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3)	53
2.6.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 3)	53
2.6.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)	55
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)	56
2.7	Fragestellung 4: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs.....	57
2.7.1	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4)	57
2.7.2	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 4)	57
2.7.3	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4)	57
2.8	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	57
2.9	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	61
2.9.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.1)	61
2.9.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)	63
2.9.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	63
2.9.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	64
2.9.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	66
2.9.2.3.1	Informationsbeschaffung	67
2.9.2.3.2	Studienpool	68
2.9.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
2.9.2.4.1	Studiendesign und Population	70
2.9.2.4.2	Verzerrungspotenzial	70
2.9.2.4.3	Ergebnisse	71
2.9.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	81
2.9.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
2.9.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	82
2.9.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	82
2.9.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	82

2.9.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	82
2.9.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	83
2.9.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	83
2.9.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	83
2.9.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	83
2.9.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	83
3	Kosten der Therapie	84
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	84
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	84
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	85
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	85
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	89
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	89
3.2.1	Behandlungsdauer	90
3.2.2	Verbrauch	91
3.2.3	Kosten.....	91
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	91
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	92
3.2.6	Versorgungsanteile	93
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	93
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	94
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	94
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	94
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	97
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	98
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
5	Literatur	105
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (nur für Gesamtpopulation vorhanden)	110

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... 113

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	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	14
Tabelle 6: Tofacitinib – Übersicht zur Datenverfügbarkeit für die Nutzenbewertung je Fragestellung	15
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	18
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	19
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	21
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	22
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	24
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	26
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	28
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	29
Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	34
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	36
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)	38
Tabelle 18: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)	39
Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)	42
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)	44
Tabelle 21: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)	46

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	48
Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	49
Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)	54
Tabelle 25: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	55
Tabelle 26: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	58
Tabelle 27: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib.....	62
Tabelle 28: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	95
Tabelle 29: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	97
Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	98
Tabelle 31: SUE der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Gesamtpopulation)	110
Tabelle 32: Liste der SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Gesamtpopulation).....	111

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide
ACR	American College of Rheumatology
ACR20	Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bDMARD	biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
BID	2-mal täglich
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRF	Case Report Form
cDMARD	klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DAS28-4 ESR	Disease-Activity-Score-28-4-Erythrozytensedimentationsrate
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
EULAR	European League Against Rheumatism
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LOCF	Last Observation carried forward
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
MOS	Medical Outcomes Study
MTX	Methotrexat
NRI	Non-Responder-Imputation
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)

Abkürzung	Bedeutung
PatGA	Patient's Global Assessment of Arthritis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36v2	Short Form 36 – Version 2 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumor Necrosis Factor (Tumornekrosefaktor)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WLQ	Fragebogen zur Erfassung der durch Krankheit verursachten Einschränkungen im Arbeitsleben

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 27.04.2017 übermittelt.

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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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 Stellungsverfahren 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.9	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A und Modul 4 B (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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung 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 pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.04.2017 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 auf 1 oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 4 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 4 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^d ansprachen	alternative klassische DMARDs (z. B. MTX, Leflunomid), sofern geeignet als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^d ansprachen	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
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	
4	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung in Abhängigkeit von der Vortherapie
<p>a: Die Fragestellungen 1, 2, 3 und 4 entsprechen jeweils den Teilpopulationen b, c, d und e des pU b: 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. c: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: 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 d: im Bericht als cDMARD bezeichnet bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT ORAL STANDARD und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. In der Studie wurde Tofacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX verglichen. Die Studie ORAL STANDARD ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geeignet, anhand von Teilpopulationen Aussagen zum Zusatznutzen von Tofacitinib für die Fragestellungen 2 und 3 abzuleiten.

Zusätzlich zu der eingeschlossenen Studie ORAL STANDARD wurden am 16.06.2017 Ergebnisse der potenziell relevanten Studie ORAL STRATEGY zum Vergleich von Tofacitinib + MTX vs. Tofacitinib-Monotherapie vs. Adalimumab + MTX bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis publiziert. Der pU hat mit dem Dossier keine Daten dieser Studie vorgelegt. Er begründet dies damit, dass noch keine Ergebnisse vorlägen. Die Studie ORAL STRATEGY ist daher nicht Bestandteil des Studienpools der vorliegenden Bewertung. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob es dem pU möglich gewesen wäre, Ergebnisse der Studie ORAL STRATEGY für die Nutzenbewertung vorzulegen. Unabhängig davon basiert die vorliegende Bewertung nicht auf den gesamten zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Daten.

Für die Fragestellungen 1 und 4 liegen keine Daten für die Nutzenbewertung von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellungen 2 und 3

Studiencharakteristika

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. Die Studie umfasste insgesamt 5 Studienarme. Für die vorliegende Bewertung sind ausschließlich die Studienarme Tofacitinib 5 mg BID + MTX zum Vergleich gegenüber Adalimumab + MTX relevant. Die Behandlung mit Tofacitinib und Adalimumab erfolgte zulassungsgemäß. Die geplante Behandlungszeit betrug 12 Monate.

Relevante Teilpopulationen für die Fragestellungen 2 und 3

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen. Diese relevante Teilpopulation der Studie ORAL STANDARD umfasst 81 Patienten im Interventionsarm und 76 Patienten im Vergleichsarm mit ungünstigen Prognosefaktoren, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber dem cDMARD MTX gezeigt haben.

Für die Fragestellung 3 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten der Studie ORAL STANDARD relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs ansprachen. Diese relevante Teilpopulation umfasst 102 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 104 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Fragestellungen 2 und 3 für den Endpunkt Abbruch wegen UE als niedrig eingestuft. Für alle weiteren Endpunkte, für die Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen vorlagen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD

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

Mortalität

▪ Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine verwertbaren Daten für die Teilpopulation vor. In der Gesamtpopulation der Studie ist in den relevanten Studienarmen während der Beobachtungszeit nur 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm verstorben. 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
- niedrige Krankheitsaktivität
- druckschmerzhaftes Gelenke
- geschwollene Gelenke
- Schmerz, gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS)
- Krankheitsaktivität, gemessen anhand einer VAS
- Fatigue, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)

- körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)
- Schlafprobleme, gemessen anhand des MOS Schlafscores

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut – körperlicher Summenscore
- SF-36v2 akut – psychischer Summenscore

Für die Endpunkte Remission (CDAI \leq 2,8), niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR \leq 3,2), körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um \geq 0,22 Punkte), druckschmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schlafprobleme, Schmerz, Krankheitsaktivität, Fatigue (FACIT-Fatigue) sowie für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut 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.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib + MTX. Bei diesem Endpunkt liegt darüber hinaus eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten \leq 65 Jahre ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Patientinnen und Patienten $>$ 65 Jahre ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten $>$ 65 Jahre nicht belegt.

- Abbruch wegen UE
- Infektionen

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE und Infektionen (UE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) 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.

- schwerwiegende Infektionen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor, weil der pU diesen präspezifizierten Endpunkt für die Teilpopulationen nicht ausgewertet hat. Insgesamt ergibt sich bei fehlenden Daten für diesen

Endpunkt 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.

Fragestellung 2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre

In der Gesamtschau ergibt sich ausschließlich ein negativer Effekt für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre. Hier liegt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich vor.

Damit gibt es für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Patientinnen und Patienten > 65 Jahre

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre weder positive noch negative Effekte. Für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs

Mortalität

- Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine verwertbaren Daten für die Teilpopulation vor. Insgesamt ist in den relevanten Studienarmen während der Beobachtungszeit nur 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm verstorben. 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
- niedrige Krankheitsaktivität
- druckschmerzhaftes Gelenke
- geschwollene Gelenke
- Schmerz, gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS)

- Krankheitsaktivität, gemessen anhand einer VAS
- Fatigue, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)
- körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)
- Schlafprobleme gemessen anhand des MOS Schlafscore

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut – körperlicher Summenscore
- SF-36v2 akut – psychischer Summenscore

Für die Endpunkte Remission ($CDAI \leq 2,8$), niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $\leq 3,2$), körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte), druckschmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schlafprobleme, Schmerz, Krankheitsaktivität, Fatigue (FACIT-Fatigue) und für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut 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.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende UE (SUE)
- Abbruch wegen UE
- Infektionen
- schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und Infektionen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der pU legt für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. 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.

Fragestellung 3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen, ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen	alternative klassische DMARDs (z. B. MTX, Leflunomid), sofern geeignet als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen ^d	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	<i>Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre</i> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen <i>Patientinnen und Patienten > 65 Jahre</i> Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen	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	Zusatznutzen nicht belegt
4	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Die Fragestellungen 1, 2, 3 und 4 entsprechen jeweils den Teilpopulationen b, c, d und e des pU
b: 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.
c: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: 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
d: Laut Fachinformation ist Tofacitinib auch für Patienten zugelassen, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben [3]. Die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: 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 auf 1 oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 4 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 4 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^d ansprechen	alternative klassische DMARDs (z. B. MTX, Leflunomid), sofern geeignet als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^d ansprechen	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
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen	
4	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung in Abhängigkeit von der Vortherapie
<p>a: Die Fragestellungen 1, 2, 3 und 4 entsprechen jeweils den Teilpopulationen b, c, d und e des pU b: 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. c: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: 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 d: im Bericht als cDMARD bezeichnet bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er hat jedoch zusätzlich für alle Fragestellungen die Vergleichstherapie nach Patientinnen und Patienten die MTX vertragen und solche mit einer MTX-Unverträglichkeit unterteilt. Diese Unterteilung wird in der vorliegenden Bewertung nicht vorgenommen (siehe Abschnitt 2.9.1).

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 (RCTs) 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:

- Studienlisten zu Tofacitinib (Stand zum 08.02.2017)
- bibliografische Recherche zu Tofacitinib (letzte Suche am 02.02.2017)
- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (letzte Suche am 02.02.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tofacitinib (letzte Suche am 16.05.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie 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

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

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT ORAL STANDARD und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. In der Studie wurde Tofacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX verglichen. Die Studie ORAL STANDARD ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geeignet, anhand von Teilpopulationen Aussagen zum Zusatznutzen von Tofacitinib für die Fragestellungen 2 und 3 abzuleiten (siehe auch Abschnitte 2.5 und 2.6).

Für die Fragestellungen 1 und 4 liegen – übereinstimmend mit den Angaben des pU – keine Daten für die Nutzenbewertung von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zu den verschiedenen Fragestellungen der Nutzenbewertung zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Tofacitinib – Übersicht zur Datenverfügbarkeit für die Nutzenbewertung je Fragestellung

Fragestellung ^a	Population	vorgelegte Daten
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^c ansprachen	-
2	Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^b , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^c ansprachen	RCT (Teilpopulation ^d der Studie ORAL STANDARD)
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	RCT (Teilpopulation ^e der Studie ORAL STANDARD)
4	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	-

a: Die Fragestellungen 1, 2, 3 und 4 entsprechen jeweils den Teilpopulationen b, c, d und e des pU.
b: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B. 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
c: im Bericht als cDMARD bezeichnet
d: vom pU im Dossier als Teilpopulation c bezeichnet
e: vom pU im Dossier als Teilpopulation d bezeichnet
bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie zur Fragestellung 2, die für Fragestellung 3 identisch ist.

Zusätzlich zu der eingeschlossenen Studie ORAL STANDARD wurden am 16.06.2017 Ergebnisse der potenziell relevanten Studie ORAL STRATEGY zum Vergleich von Tofacitinib + MTX vs. Tofacitinib-Monotherapie vs. Adalimumab + MTX bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis publiziert [4]. Der pU hat mit dem Dossier keine Daten dieser Studie vorgelegt. Er begründet dies damit, dass noch keine Ergebnisse vorlägen (siehe Abschnitt 2.9.2.3.2). Die Studie ORAL STRATEGY ist daher nicht Bestandteil des Studienpools der vorliegenden Bewertung. Es

lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob es dem pU möglich gewesen wäre, Ergebnisse der Studie ORAL STRATEGY für die Nutzenbewertung vorzulegen. Unabhängig davon basiert die vorliegende Bewertung nicht auf den gesamten zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Daten.

2.4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD

2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Der pU legt für Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen DMARD (cDMARD) ansprechen, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprechen, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprechen, keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD

2.5.1 Studiencharakteristika (Fragestellung 2)

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

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 und in stabiler Dosis von 7,5 mg bis 25 mg wöchentlich ≥ 6 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation kein Therapieversagen unter TNFi und keine spezifischen unerwünschten Ereignisse auf TNFi	Jeweils in Kombination mit MTX: Tofacitinib 5 mg BID (N = 204) Tofacitinib 10 mg BID (N = 201) ^b Placebo \rightarrow Tofacitinib 5 mg BID (N = 56) ^b Placebo \rightarrow Tofacitinib 10 mg BID (N = 52) ^b Adalimumab 40 mg (N = 204) Davon relevante ausgewertete Teilpopulation ^c : Tofacitinib 5 mg BID (n = 81) Adalimumab 40 mg (n = 76)	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 UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: Der Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>ACR20: American College of Rheumatology; BID: 2-mal täglich; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; Gr.: Gruppe; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SJC: Anzahl der geschwollenen Gelenke; TJC: Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – 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
<p>Vor- und Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 ▪ 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 Studiervisite zu Monat 6 erlaubt (in ≤ 2 Gelenken) <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v. und i. m. Kortikosteroide, Biologika^b und DMARDs (exkl. MTX)^b 		
<p>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 24 Stunden vor einer Studiervisite b: Biologika und DMARDs (exkl. MTX) mussten 4 bis 12 Wochen bzw. 1 Jahr (Rituximab) vor Studienbeginn abgesetzt werden.</p> <p>DMARDs: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; exkl.: exklusive, i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; NSAID: nicht steroidaler Entzündungshemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

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 und 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.

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.

Der primäre Endpunkt der Studie ORAL STANDARD war die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20) von Studienbeginn bis Woche 24. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben.

Relevante Teilpopulation für Fragestellung 2

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen. Somit umfasst die relevante Teilpopulation der Studie ORAL STANDARD die Patientinnen und Patienten, die ausschließlich gegenüber dem cDMARD MTX ein unzureichendes Ansprechen gezeigt haben (zu den Prognosefaktoren der Patienten siehe Abschnitt Patientencharakteristika). Diese relevante Teilpopulation umfasst 81 Patienten im Interventionsarm und 76 Patienten im Vergleichsarm.

Der pU liefert für die relevante Teilpopulation Ergebnisse für den Datenschnitt zu Monat 12.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie Charakteristika Kategorie	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX
ORAL STANDARD	N ^a = 81	N ^a = 76
Alter [Jahre], MW (SD)	55 (13)	52 (12)
Geschlecht [w / m], %	84 / 16	84 / 16
Region, n (%)		
Europa	42 (51,9)	41 (53,9)
USA / Kanada	19 (23,5)	13 (17,1)
Lateinamerika	11 (13,6)	10 (13,2)
sonstige	9 (11,1)	12 (15,8)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	5,1 (6,7)	5,1 (6,4)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,4 (0,6)	1,6 (0,6)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^b , MW (SD)	30,2 (16,0)	28,6 (16,2)
Anzahl geschwollener Gelenke ^c , MW (SD)	16,3 (8,8)	15,9 (8,2)
Rheumafaktor-Status, n (%)		
positiv	51 (63,0)	47 (61,8)
negativ	26 (32,1)	27 (35,5)
unbekannt	4 (4,9)	2 (2,6)
ACPA-Status, n (%)		
positiv	49 (60,5)	56 (73,7)
negativ	31 (38,3)	20 (26,3)
unbekannt	1 (1,2)	0 (0)
DAS28-4 ESR, n (%)		
< 2,6	0 (0)	0 (0)
2,6–3,2	0 (0)	0 (0)
> 3,2 – ≤ 5,1	6 (7,4)	5 (6,6)
> 5,1	71 (87,7)	67 (88,2)
unbekannt	4 (4,9)	4 (5,3)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch ^d , n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: basierend auf 68 Gelenken c: basierend auf 66 Gelenken d: Studienabbruch in der Gesamtpopulation: Tofacitinib n = 54 (26 %) von 204; Adalimumab n = 42 (21 %) von 204 ACPA: Antikörper gegen citrullinierte Peptide; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen der Studie ORAL STANDARD in der relevanten Teilpopulation insgesamt ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 54 Jahre alt. Es wurden in beiden Armen deutlich mehr Frauen (84 %) als Männer eingeschlossen, was die höhere Prävalenz der rheumatoiden Arthritis bei Frauen widerspiegelt [5,6].

Ein überwiegender Anteil an Patientinnen und Patienten war seropositiv (positiver Rheumafaktor-Serostatus und / oder positiver Antikörper-gegen-citrullinierte-Peptide [ACPA]-Serostatus). Alle Patientinnen und Patienten wiesen eine mittelschwere bis hohe Krankheitsaktivität auf (Disease-Activity-Score-28-4-Erythrozytensedimentationsrate [DAS28-4 ESR] > 3,2). Die Verteilung der Krankheitsmerkmale zeigt, dass es sich in beiden Studienarmen um Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren handelt.

Es liegen keine Angaben zu Studienabbrüchen für die relevante Teilpopulation vor.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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
			Patient	Behandelnde Personen			
ORAL STANDARD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ORAL STANDARD als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 2)

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission
 - niedrige Krankheitsaktivität
 - druckschmerzhaftes Gelenke
 - geschwollene Gelenke
 - Schmerz, gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS)
 - Krankheitsaktivität, gemessen anhand einer VAS
 - Fatigue, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)
 - körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)
 - Schlafprobleme, gemessen anhand des MOS Schlafscore
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen über den körperlichen und psychischen Summenscore des Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - Infektionen
 - schwerwiegende Infektionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht zum Teil von der Auswahl des pU ab (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte Daten für die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität	Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)	Druckschmerzhafte Gelenke^a	Geschwollene Gelenke^a	Schmerz (VAS)	Krankheitsaktivität (VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen^b	Schwerwiegende Infektionen
ORAL STANDARD	nein ^c	ja	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	nein ^c
<p>a: basierend auf 28 Gelenken b: jedwedes UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ c: Der pU legt keine Daten für die Teilpopulation vor. d: Die vorliegenden Daten sind nicht verwertbar, zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease-Activity-Score-28; 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; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>															

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2)

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie	Studienebene	Endpunkte														
		Gesamtmortalität	Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)	Druckschmerzhaftige Gelenke ^a	Geschwollene Gelenke ^a	Schmerz (VAS)	Krankheitsaktivität (VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen ^b	Schwerwiegende Infektionen
ORAL STANDARD	N	- ^c	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	- ^e	- ^e	H ^d	H ^d	- ^e	H ^d	H ^f	N	H ^f	- ^c

a: basierend auf 28 Gelenken
 b: jedwedes UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
 c: Der pU legt keine Daten für die Teilpopulation vor
 d: hoher Anteil ersetzter Werte (> 15 %)
 e: Die vorliegenden Daten sind nicht verwertbar, zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung
 f: unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten, die unvollständig beobachtet wurden

CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease-Activity-Score-28; 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; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – als niedrig eingestuft. Auch die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DAS28-4 ESR als hoch stimmt mit der des pU überein. Für alle weiteren Endpunkte, für die Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorlagen, wird das Verzerrungspotenzial abweichend vom pU als hoch eingestuft.

Für alle Endpunkte zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da der Anteil an ersetzten Werten > 15 % und damit keine adäquate Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips gegeben ist. Für die UE-Endpunkte SUE und Infektionen ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aus den unklaren Anteilen nicht vollständig beobachteter Patientinnen und Patienten.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.9.2.4.2.

2.5.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 2)

Tabelle 13 und Tabelle 14 zeigen die Zusammenfassung der Ergebnisse zum Vergleich von Tofacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	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 ^a
ORAL STANDARD					
Mortalität					
Gesamtmortalität	79	0 (0)	75	k. A. ^b	–
Morbidität – Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung					
Remission (CDAI \leq 2,8) ^c	79	12 (15,2)	75	7 (9,3)	1,63 [0,68; 3,91]; 0,288
niedrige Krankheitsaktivität DAS28-4 ESR \leq 3,2 ^d	70	16 (22,9)	64	19 (29,7)	0,77 [0,43; 1,36]; 0,530
druckschmerzhafte Gelenke ^e (\leq 1)	79	24 (30,4)	75	22 (29,3)	1,04 [0,64; 1,68]; 0,922
geschwollene Gelenke ^e (\leq 1)	79	36 (45,6)	75	34 (45,3)	1,01 [0,71; 1,42]; > 0,999
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^f	79	37 (46,8)	75	41 (54,7)	0,86 [0,63; 1,17]; 0,515
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^g	79	49 (62,0)	75	49 (65,3)	0,95 [0,75; 1,21]; 0,718
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	83	61 (73,5)	78	53 (67,9)	–
SUE	83	13 (15,7)	78	4 (5,1)	3,05 [1,04; 8,97]; 0,030
Abbruch wegen UE	83	8 (9,6)	78	5 (6,4)	1,50 [0,51; 4,40]; 0,532
Infektionen ^h	83	35 (42,2)	78	25 (32,1)	1,32 [0,87; 1,98]; 0,224
schwerwiegende Infektionen	keine verwertbaren Daten				
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])					
b: maximal 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat					
c: weitere Remissionskriterien, n (%):					
▪ SDAI \leq 3,3: Tofacitinib + MTX (N = 79): 12 (15,2) vs. Adalimumab + MTX (N = 75): 6 (8,0)					
▪ ACR/EULAR Kriterien (boolesche Definition): Tofacitinib + MTX (N = 79): 7 (8,9) vs. Adalimumab + MTX (N = 75): 4 (5,3)					
d: Ergebnisse, n (%) DAS28-4 CRP \leq 3,2: Tofacitinib + MTX (N = 79): 40 (50,6) vs. Adalimumab + MTX (N = 75): 34 (45,3)					
e: basierend auf 28 Gelenken					
f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um \geq 4 Punkte					
g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um \geq 0,22 Punkte					
h: jedwedes UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“					
ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
	ORAL STANDARD						
Morbidity							
Schmerz (VAS)	keine verwertbaren Daten						
Krankheitsaktivität (VAS)	keine verwertbaren Daten						
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	keine verwertbaren Daten						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 akut ^c							
körperlicher Summenscore	79	33,3 (7,76)	8,2 (8,42) ^d	75	31,8 (6,46)	9,0 (7,92) ^d	0,91 [-1,58; 3,41]; 0,472
psychischer Summenscore	79	39,7 (12,83)	4,3 (9,02) ^d	75	39,9 (11,58)	3,6 (11,19) ^d	0,81 [-2,22; 3,84]; 0,597
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, Region, Baselinewert; zufälliger Effekt: Patient) c: Höhere Werte bedeuten jeweils eine Verbesserung. d: basierend auf Patientinnen und Patienten, für die zu Monat 12 Werte vorlagen, N = 59 (73) vs. N = 61 (77) KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36 –Version 2 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib liegt 1 relevante Studie vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE kann daher in Anbetracht des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle weiteren Endpunkte können wegen des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe Abschnitte 2.5.2.2 und 2.9.2.4.2).

Dies weicht zum Teil von der Bewertung des pU ab, der für die meisten Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig einschätzt und es deswegen für gerechtfertigt hält, für alle Endpunkte einen Hinweis auf einen Zusatznutzen abzuleiten.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine verwertbaren Daten für die Teilpopulation vor. In der Gesamtpopulation ist in den relevanten Studienarmen während der Beobachtungszeit nur 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm verstorben. 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 weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als er den Endpunkt Gesamtmortalität nicht in seine Bewertung einbezieht.

Morbidität

Remission

Für den Endpunkt Remission (Clinical Disease Activity Index [CDAI] $\leq 2,8$) zeigt sich 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, der für den Endpunkt Remission (operationalisiert über das Erreichen verschiedener Remissionskriterien wie DAS28-4 $< 2,6$; CDAI $\leq 2,8$; SDAI $\leq 3,3$ und die boolesche Definition nach ACR/EULAR) ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Niedrige Krankheitsaktivität

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $\leq 3,2$) zeigt sich 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, der für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (operationalisiert über das Erreichen verschiedener Kriterien wie DAS28-4 ESR $\leq 3,2$; DAS28-4 C-reaktives Protein [CRP] $\leq 3,2$; CDAI ≤ 10 , SDAI ≤ 11) ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke

Für die Endpunkte druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke zeigt sich für die Anzahl der Responder (≤ 1 druckschmerzhafte / geschwollene Gelenke) 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, der für die Endpunkte druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Schmerz (VAS)

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) legt der pU keine verwertbaren Daten vor. 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 Auswertungen der Patientenanteile mit einer Verbesserung um 10 mm auf der VAS in seine Bewertung ein. Dieses Responsekriterium wird als nicht valide eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Auf Basis der Responderanalysen leitet der pU ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Krankheitsaktivität (VAS)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) legt der pU keine verwertbaren Daten vor. 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 Auswertungen der Patientenanteile mit einer Verbesserung um 10 mm auf der VAS in seine Bewertung ein. Dieses Responsekriterium wird als nicht valide eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Auf Basis der Responderanalysen leitet der pU 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, der für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet. Der pU berücksichtigt hierbei Analysen zu den verschiedenen Responsekriterien einer Verbesserung um $\geq 0,22$, $\geq 0,3$ sowie $\geq 0,5$.

Schlafprobleme (MOS Schlafscore)

Für den Endpunkt Schlafprobleme (MOS Schlafscore) liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). 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 leitet für den Endpunkt Schlafprobleme (MOS Schlafscore) ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 akut – körperlicher Summenscore und psychischer Summenscore

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut zeigt sich für die mittlere Veränderung 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 weicht von der Bewertung des pU insofern ab, als der pU bei der Ableitung des Zusatznutzens Responderanalysen basierend auf einer Minimal important Difference (MID) $\geq 2,5$ berücksichtigt. Dieses Responsekriterium wird als nicht validiert eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Auf Basis der Responderanalysen beansprucht der pU jedoch ebenfalls keinen Zusatznutzen.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib + MTX. Bei diesem Endpunkt liegt darüber hinaus eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre nicht belegt.

Dies entspricht weitgehend der Einschätzung des pU auf Endpunktebene, der jedoch die Ergebnissicherheit als Hinweis einstuft. Der pU leitet daher für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab.

Abbruch wegen UE und Infektionen

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE und Infektionen (UE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) 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 liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor, weil der pU diesen präspezifizierten Endpunkt für die Teilpopulationen nicht ausgewertet hat (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Tabelle 31 und Tabelle 32 in Anhang A zeigen Informationen zu SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie eine Liste der SUE für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD. Aus diesen Analysen geht hervor, dass es sich bei einem relevanten Teil der SUE um Infektionen handelt.

Insgesamt ergibt sich bei fehlenden Daten für diesen Endpunkt 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 weicht vom Vorgehen des pU ab, da er den Endpunkt schwerwiegende Infektionen nicht in seine Bewertung einbezieht.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 2)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.9.2.4.3):

- 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 für die relevante Teilpopulation vor.

Der pU legt keine Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtmortalität und schwerwiegende Infektionen vor, da er diese Endpunkte nicht in seine Bewertung einschließt.

Für die verbleibenden Endpunkte werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert $< 0,05$) vorliegt (siehe Abschnitt 2.9.2.2). Zudem werden

ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenanalysen zum Vergleich von Tofacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis zusammen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
ORAL STANDARD						
Alter						
≤ 65	64	12 (18,8)	66	2 (3,0)	6,19 [1,44; 26,56]	0,004 ^a
> 65	19	1 (5,3)	12	2 (16,7)	0,32 [0,03; 3,12]	0,409 ^a
Gesamt					Interaktion:	0,032
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7]) KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

Für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib + MTX. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre nicht belegt.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre.

Dies entspricht weitgehend der Einschätzung des pU auf Endpunktebene, der jedoch die Ergebnissicherheit als Hinweis einstuft. Der pU leitet daher für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Im Folgenden wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprechen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, 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.

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 2)

Die in Abschnitt 2.5.2 präsentierte Datenlage ergibt für Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprechen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, folgende Bewertungen:

- für SUE einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden bei Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre.

Ausgehend von diesem Ergebnis wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	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 % vs. k. A ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (CDAI \leq 2,8) ^d	Anteil: 15,2 % vs. 9,3 % RR: 1,63 [0,68; 3,91]; p = 0,288	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR \leq 3,2) ^e	Anteil: 22,9 % vs. 29,7 % RR: 0,77 [0,43; 1,36]; p = 0,530	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
druckschmerzhaftes Gelenke (\leq 1)	Anteil: 30,4 % vs. 29,3 % RR: 1,04 [0,64; 1,68]; p = 0,922	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
geschwollene Gelenke (\leq 1)	Anteil: 45,6 % vs. 45,3 % RR: 1,01 [0,71; 1,42]; p > 0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (VAS)	keine verwertbaren Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsaktivität (VAS)	keine verwertbaren Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-F) ^g	Anteil: 46,8 % vs. 54,7 % RR: 0,86 [0,63; 1,17]; p = 0,515	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^h	Anteil: 62,0 % vs. 65,3 % RR: 0,95 [0,75; 1,21]; p = 0,718	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	keine verwertbaren Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2 akut		
körperlicher Summenscore	mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 12: 8,2 vs. 9,0 MD: 0,91 [-1,58; 3,41]; p = 0,472	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore	mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 12: 4,3 vs. 3,6 MD: 0,81 [-2,22; 3,84]; p = 0,597	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patientinnen und Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUE		
Alter		
≤ 65 Jahre	Anteil: 18,8 % vs. 3,0 % RR: 6,19 [1,44; 26,56] RR ⁱ : 0,16 [0,04; 0,69]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
> 65 Jahre	Anteil: 5,3 % vs. 16,7 % RR: 0,32 [0,03; 3,12], p = 0,409	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Anteil: 9,6 % vs. 6,4 % RR: 1,50 [0,51; 4,40]; p = 0,532	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen	Anteil: 42,2 % vs. 32,1 % RR: 1,32 [0,87; 1,98]; p = 0,224	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen	keine verwertbaren Daten ^j	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: maximal 1 Patient im Adalimumab-Arm d: Die Ergebnisse der anderen Remissionskriterien SDAI ≤ 3,3 und nach ACR/EULAR sind hierzu konsistent. e: Die Ergebnisse für die Operationalisierung als DAS28-4 CRP ≤ 3,2, sind hierzu konsistent. f: keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte h: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte i: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens j: Der pU hat für diesen Endpunkt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorgelegt. ACR American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus.</p>		

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (≤ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
MTX: Methotrexat; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	

Die Ergebnisse zeigen für den Endpunkt SUE eine Effektmodifikation durch das Alter. Im Folgenden wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre sowie Patientinnen und Patienten > 65 Jahre getrennt abgeleitet.

Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre

In der Gesamtschau ergibt sich ausschließlich ein negativer Effekt für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre. Hier liegt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich vor.

Damit gibt es für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Patientinnen und Patienten > 65 Jahre

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre weder positive noch negative Effekte. Für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten dar, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen.

Tabelle 18: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
(Fragestellung 2)

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^b , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprachen ^c	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	≤ 65 Jahre	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
		> 65 Jahre	Zusatznutzen nicht belegt

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

c: Laut Fachinformation ist Tofacitinib auch für Patientinnen und Patienten zugelassen, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben [3]. Die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 insgesamt keinen Zusatznutzen ableitet und den Effekt bezüglich der SUE als nicht relevant einstuft (siehe auch Abschnitt 2.9.2.3).

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

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: 31.05.2017]. 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: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2013 [Zugriff: 31.05.2017]. 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: public disclosure synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 24.11.2014 [Zugriff: 10.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2008-008338-35/1/13973>

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. 10.01.2013 [Zugriff: 31.05.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/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; 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]. 2017.

Strand V, Van Vollenhoven RF, Lee EB, Fleischmann R, Zwillich 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 R, Cohen S, Mendelsohn A, Bananis E, Fan H, Takiya L et al. AB0398 efficacy of adalimumab and tofacitinib in rheumatoid arthritis: post-hoc analyses from a phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1042.

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.

2.6 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs

2.6.1 Studiencharakteristika (Fragestellung 3)

Tabelle 19 beschreibt die Studie zur Nutzenbewertung mit der für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulation.

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ unzureichendem Ansprechen unter MTX ▪ einer kontinuierlichen Einnahme von MTX seit ≥ 4 Monaten und in stabiler Dosis von 7,5 mg bis 25 mg wöchentlich ≥ 6 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation ▪ kein Therapieversagen unter TNFi und keine spezifischen unerwünschten Ereignisse auf TNFi 	Jeweils in Kombination mit MTX: Tofacitinib 5 mg BID (N = 204) Tofacitinib 10 mg BID (N = 201) ^b Placebo \rightarrow Tofacitinib 5 mg BID (N = 56) ^b Placebo \rightarrow Tofacitinib 10 mg BID (N = 52) ^b Adalimumab 40 mg (N = 204) Davon relevante ausgewertete Teilpopulation ^c : Tofacitinib 5 mg BID (n = 102) Adalimumab 40 mg (n = 104)	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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACR20 zu Monat 6 ▪ HAQ-DI zu Monat 3 ▪ DAS28-4 ESR < 2,6 zu Monat 6 sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: Der Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARD ansprachen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>ACR20: American College of Rheumatology; BID: 2-mal täglich; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; Gr.: Gruppe; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SJC: Anzahl der geschwollenen Gelenke; TJC: Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Die Charakterisierung der Studie ORAL STANDARD inklusive der Charakterisierung der Interventionen (siehe Tabelle 8) wird in Abschnitt 2.5.1 beschrieben.

Relevante Teilpopulation für Fragestellung 3

Für die Fragestellung 3 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten der Studie ORAL STANDARD relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs ansprachen. Die relevante Teilpopulation umfasst 102 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 104 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Patientencharakteristika

Tabelle 20 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie Charakteristika Kategorie	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX
ORAL STANDARD	N ^a = 102	N ^a = 104
Alter [Jahre], MW (SD)	52 (11)	53 (11)
Geschlecht [w / m], %	87 / 13	75 / 25
Region, n (%)		
Europa	64 (62,7)	61 (58,7)
USA / Kanada	9 (8,8)	11 (10,6)
Lateinamerika	7 (6,9)	11 (10,6)
sonstige	22 (21,6)	21 (20,2)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	9,2 (7,6)	10,1 (7,5)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,5 (0,6)	1,5 (0,6)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^b , MW (SD)	27,4 (14,3)	25,0 (14,4)
Anzahl geschwollener Gelenke ^c , MW (SD)	17,0 (9,0)	16,3 (8,5)
Rheumafaktor-Status, n (%)		
positiv	70 (68,6)	74 (71,2)
negativ	32 (31,4)	30 (28,8)
ACPA-Status, n (%)		
positiv	82 (80,4)	79 (76,0)
negativ	20 (19,6)	24 (23,1)
unbekannt	0 (0)	1 (1,0)
DAS28-4 ESR, n (%)		
< 2,6	0 (0)	0 (0)
2,6–3,2	0 (0)	0 (0)
> 3,2 – ≤ 5,1	4 (3,9)	10 (9,6)
> 5,1	96 (94,1)	91 (87,5)
unbekannt	2 (2,0)	3 (2,9)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch ^d , n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: basierend auf 68 Gelenken c: basierend auf 66 Gelenken d: Studienabbruch in der Gesamtpopulation: Tofacitinib n = 54 (26 %) von 204; Adalimumab n = 42 (21 %) von 204 ACPA: Antikörper gegen citrullinierte Peptide; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen der Studie ORAL STANDARD in der relevanten Teilpopulation insgesamt ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 53 Jahre alt. Es wurden in beiden Armen deutlich mehr Frauen (75 % bis 87 %) als Männer eingeschlossen, was die höhere Prävalenz der rheumatoiden Arthritis bei Frauen widerspiegelt [5,6].

Ein überwiegender Anteil an Patientinnen und Patienten war seropositiv (positiver Rheumafaktor- und / oder positiver ACPA-Serostatus). Alle Patienten wiesen eine mittelschwere bis hohe Krankheitsaktivität auf (DAS28-4 ESR > 3,2). Die Verteilung der Krankheitsmerkmale zeigt, dass es sich in beiden Studienarmen um Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren handelt.

Es liegen keine Angaben zu Studienabbrüchen für die relevante Teilpopulation vor.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ORAL STANDARD als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 10 in Abschnitt 2.5.1). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 3)

Für die Fragestellung 3 sollten die gleichen patientenrelevanten Endpunkte in die Bewertung eingehen, die für die Fragestellung 2 aufgeführt sind (siehe Abschnitt 2.5.2.1). Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht für beide Fragestellungen in gleicher Weise von der Auswahl des pU ab (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).

Für die Fragestellung 3 ist die Datenverfügbarkeit auf Endpunktebene mit derjenigen für die Fragestellung 2 identisch (Tabelle 11 in Abschnitt 2.5.2.1).

2.6.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 3)

Tabelle 21 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 21: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie	Studienebene	Endpunkte														
		Gesamtmortalität	Remission (CDAI ≤ 2,8)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)	Druckschmerzhafte Gelenke ^a	Geschwollene Gelenke ^a	Schmerz (VAS)	Krankheitsaktivität (VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen ^b	Schwerwiegende Infektionen
ORAL STANDARD	N	- ^c	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	- ^e	- ^e	H ^d	H ^d	- ^e	H ^d	H ^f	N	H ^f	- ^c

a: basierend auf 28 Gelenken
 b: jedwede UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
 c: Der pU legt keine Daten für die Teilpopulation vor.
 d: hoher Anteil ersetzter Werte (> 15 %)
 e: Die vorliegenden Daten sind nicht verwertbar, zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung
 f: unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten, die unvollständig beobachtet wurden

CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease-Activity-Score-28; 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; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials ist für die Fragestellungen 2 und 3 für alle Endpunkte identisch (siehe Abschnitt 2.5.2.2). Die Einschätzungen des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weichen für die Fragestellungen 2 und 3 in gleicher Weise von denen des pU ab. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für alle weiteren Endpunkte, für die Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorlagen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.9.2.4.2.

2.6.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 3)

Tabelle 22 und Tabelle 23 zeigen die Zusammenfassung der die Ergebnisse zum Vergleich von Tofacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARD (inklusive MTX) ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	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 ^a
ORAL STANDARD					
Mortalität					
Gesamtmortalität	100	0 (0)	103	k. A. ^b	–
Morbidität – Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung					
Remission (CDAI \leq 2,8) ^c	100	14 (14,0)	103	14 (13,6)	1,03 [0,52; 2,05]; 0,971
niedrige Krankheitsaktivität DAS28-4 ESR \leq 3,2 ^d	91	17 (18,7)	91	24 (25,8)	0,72 [0,42; 1,25]; 0,245
druckschmerzhafte Gelenke ^e (\leq 1)	100	27 (27,0)	103	33 (32,0)	0,84 [0,55; 1,29]; 0,532
geschwollene Gelenke ^e (\leq 1)	100	42 (42,0)	103	37 (35,9)	1,17 [0,83; 1,65]; 0,529
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^f	100	53 (53,0)	103	51 (49,5)	1,07 [0,82; 1,40]; 0,682
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^g	100	56 (56,0)	103	65 (63,1)	0,89 [0,71; 1,11]; 0,326
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	103	75 (72,8)	104	78 (75,0)	–
SUE	103	17 (16,5)	104	13 (12,5)	1,32 [0,68; 2,58]; 0,531
Abbruch wegen UE	103	13 (12,6)	104	16 (15,4)	0,82 [0,42; 1,62]; 0,682
Infektionen ^h	103	37 (35,9)	104	40 (38,5)	0,93 [0,66; 1,33]; 0,769
schwerwiegende Infektionen	keine verwertbaren Daten				
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])					
b: maximal 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat					
c: weitere Remissionskriterien, n (%):					
▪ SDAI \leq 3,3: Tofacitinib + MTX (N = 100): 14 (14,0) vs. Adalimumab + MTX (N = 103): 17 (16,5)					
▪ ACR/EULAR Kriterien (boolesche Definition): Tofacitinib + MTX (N = 100): 11 (11,0) vs. Adalimumab + MTX (N = 103): 10 (9,7)					
d: Ergebnisse DAS28-4 CRP \leq 3,2, n (%): Tofacitinib + MTX (N = 100): 44 (44,0) vs. Adalimumab + MTX (N = 103): 44 (42,7)					
e: basierend auf 28 Gelenken					
f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um \geq 4 Punkte					
g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um \geq 0,22 Punkte					
h: jedwede UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“					
ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
	ORAL STANDARD						
Morbidity							
Schmerz (VAS)	keine verwertbaren Daten						
Krankheitsaktivität (VAS)	keine verwertbaren Daten						
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	keine verwertbaren Daten						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 akut ^d							
körperlicher Summenscore	100	33,5 (7,91)	8,1 (8,02)	103	33,2 (6,78)	7,6 (7,65)	0,63 [-1,45; 2,71]; 0,551
psychischer Summenscore	100	40,2 (10,29)	4,7 (10,76)	103	41,0 (11,96)	4,2 (10,66)	0,20 [-2,35; 2,75]; 0,878
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: basierend auf Patientinnen und Patienten, für die zu Monat 12 Werte vorlagen, N = 79 (77) vs. N = 82 (82) c: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, Region, Baselinewert; zufälliger Effekt: Patient) d: Höhere Werte bedeuten jeweils eine Verbesserung. KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36 –Version 2 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib liegt 1 relevante Studie vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE kann daher in Anbetracht des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle weiteren Endpunkte können wegen des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe Abschnitte 2.6.2.2 und 2.9.2.4.2).

Dies weicht zum Teil von der Bewertung des pU ab, der für die meisten Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig einschätzt und es deswegen für gerechtfertigt hält, für alle Endpunkte einen Hinweis auf einen Zusatznutzen abzuleiten.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine verwertbaren Daten für die Teilpopulation vor. In der Gesamtpopulation ist in den relevanten Studienarmen während der Beobachtungszeit nur 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm verstorben. 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 weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als er den Endpunkt Gesamtmortalität nicht in seine Bewertung einbezieht.

Morbidität

Remission

Für den Endpunkt Remission (Clinical Disease Activity Index [CDAI] $\leq 2,8$) zeigt sich 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, der für den Endpunkt Remission (operationalisiert über das Erreichen verschiedener Remissionskriterien wie DAS 28-4 $< 2,8$; CDAI $\leq 2,8$; SDAI $\leq 3,3$ und die boolesche Definition nach ACR/EULAR) ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Niedrige Krankheitsaktivität

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR $\leq 3,2$) zeigt sich 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, der für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (operationalisiert über das Erreichen verschiedener Kriterien wie DAS28-4 ESR $\leq 3,2$; DAS28-4 CRP $\leq 3,2$; CDAI ≤ 10 , SDAI ≤ 11) ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

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, der für die Endpunkte druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Schmerz (VAS)

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) legt der pU keine verwertbaren Daten vor. 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 Auswertungen der Patientenanteile mit einer Verbesserung um 10 mm auf der VAS in seine Bewertung ein. Dieses Responsekriterium wird als nicht valide eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Auf Basis der Responderanalysen leitet der pU ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Krankheitsaktivität (VAS)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) legt der pU keine verwertbaren Daten vor. 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 Auswertungen der Patientenanteile mit einer Verbesserung um 10 mm auf der VAS in seine Bewertung ein. Dieses Responsekriterium wird als nicht valide eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Auf Basis der Responderanalysen leitet der pU 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, der für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) keinen Zusatznutzen ableitet.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet. Der pU berücksichtigt hierbei Analysen zu den verschiedenen Responsekriterien einer Verbesserung um $\geq 0,22$, $\geq 0,3$ sowie $\geq 0,5$.

Schlafprobleme (MOS Schlafscore)

Für den Endpunkt Schlafprobleme (MOS Schlafscore) liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). 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 leitet für den Endpunkt Schlafprobleme (MOS Schlafscore) ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 akut – körperlicher Summenscore und psychischer Summenscore

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut zeigt sich jeweils für die mittlere Veränderung 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 weicht von der Bewertung des pU insofern ab, als der pU bei der Ableitung des Zusatznutzens Responderanalysen basierend auf einer MID $\geq 2,5$ berücksichtigt. Dieses Responsekriterium wird als nicht validiert eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Auf Basis der Responderanalysen beansprucht der pU jedoch ebenfalls keinen Zusatznutzen.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE und Infektionen

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und Infektionen (UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) 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 liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor, weil der pU diesen präspezifizierten Endpunkt für die Teilpopulation nicht ausgewertet hat (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3). Tabelle 31 und Tabelle 32 in Anhang A zeigen Informationen zu SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie eine Liste der SUE für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD. Aus diesen Analysen geht hervor, dass es sich bei einem relevanten Teil der SUE um Infektionen handelt.

Insgesamt ergibt sich bei fehlenden Daten für diesen Endpunkt 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 weicht vom Vorgehen des pU ab, da er den Endpunkt schwerwiegende Infektionen nicht in seine Bewertung einbezieht.

2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 3)

Die für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachteten Subgruppenmerkmale sowie die dazu vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen sind für die Fragestellungen 2 (siehe Abschnitt 2.5.2.4) und 3 identisch (siehe auch Abschnitt 2.9.2.4.3).

Für die Fragestellung 3 liegen keine Subgruppenergebnisse vor, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) besteht (siehe Abschnitt 2.9.2.2).

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3)

Im Folgenden wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen, 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.

2.6.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 3)

Die in Abschnitt 2.6.2 präsentierte Datenlage ergibt für Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen, keine statistisch signifikanten und relevanten Effekte von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. k. A ^c	–
Morbidität		
Remission (CDAI \leq 2,8) ^d	Anteil: 14,0 % vs. 13,6 % RR: 1,03 [0,52; 2,05]; p = 0,971	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR \leq 3,2) ^e	Anteil: 18,7 % vs. 25,8 % RR: 0,72 [0,42; 1,25]; p = 0,245	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
druckschmerzhafte Gelenke (\leq 1)	Anteil: 27,0 % vs. 32,0 % RR: 0,84 [0,55; 1,29]; p = 0,532	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
geschwollene Gelenke (\leq 1)	Anteil: 42,0 % vs. 35,9 % RR: 1,17 [0,83; 1,65]; p = 0,529	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (VAS)	keine verwertbaren Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsaktivität (VAS)	keine verwertbaren Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^g	Anteil: 53,0 % vs. 49,5 % RR: 1,07 [0,82; 1,40]; p = 0,682	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^h	Anteil: 56,0 % vs. 63,1 % RR: 0,89 [0,71; 1,11]; p = 0,326	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	keine verwertbaren Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2 akut		
körperlicher Summenscore	mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 12: 8,1 vs. 7,6 MD: 0,63 [-1,45; 2,71]; p = 0,551	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore	mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 12: 4,7 vs. 4,2 MD: 0,20 [-2,35; 2,75]; p = 0,878	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3) (Fortsetzung)

Nebenwirkungen		
SUE	Anteil: 16 % vs. 12,5 % RR: 1,32 [0,68; 2,58]; p = 0,531	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Anteil: 12,6 % vs. 15,4 % RR: 0,82 [0,42; 1,62]; p = 0,682	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen	Anteil: 35,9 % vs. 38,5 % RR: 0,93 [0,66; 1,33]; p = 0,769	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen	keine verwertbare Daten ⁱ	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: maximal 1 Patient im Adalimumab-Arm d: Die Ergebnisse der anderen Remissionskriterien SDAI ≤ 3,3 und nach ACR/EULAR sind hierzu konsistent. e: Die Ergebnisse für die Operationalisierung als DAS28-4 CRP ≤ 3,2 sind hierzu konsistent. f: keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung. g: Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte h: Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte i: Der pU hat für diesen Endpunkt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorgelegt.</p> <p>ACR American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus.</p>		

2.6.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Tabelle 25 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 25: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
MTX: Methotrexat	

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen,

ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der für Patienten der Fragestellung 3 auf Basis der Teilpopulation ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)

Die Liste der eingeschlossenen Studien ist für die Fragestellungen 2 und 3 identisch (siehe Abschnitt 2.5.4).

2.7 Fragestellung 4: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs

2.7.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4)

Der pU legt für Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.7.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 4)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen, keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.7.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 4 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.8 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 26 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 26: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen	alternative klassische DMARDs (z. B. MTX, Leflunomid), sofern geeignet als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen ^d	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	<i>Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre</i> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen <i>Patientinnen und Patienten > 65 Jahre</i> Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen	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	Zusatznutzen nicht belegt
4	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

<p>a: Die Fragestellungen 1, 2, 3 und 4 entsprechen jeweils den Teilpopulationen b, c, d und e des pU</p> <p>b: 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.</p> <p>c: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: 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</p> <p>d: Laut Fachinformation ist Tofacitinib auch für Patienten zugelassen, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben [3]. Die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
--

Fragestellungen 1 und 4

Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprechen (Fragestellung 1), und für Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen (Fragestellung 4), liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Fragestellung 2

Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre

Für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprechen und die ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen (Fragestellung 2), liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab vor.

Patientinnen und Patienten > 65 Jahre

Für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprechen und die ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen (Fragestellung 2), ist der Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 2 insgesamt keinen Zusatznutzen ableitet.

Fragestellung 3

Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) (Fragestellung 3) ansprechen, ist ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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

2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.9.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

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

Der pU benennt in Modul 3 A und Modul 3 B für jede der vom G-BA unterschiedenen Patientengruppen die jeweils zugehörige vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit schließt sich der pU grundsätzlich der Festlegung des G-BA an. Einen Überblick über die zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA und deren Zuordnung zu den entsprechenden Fragestellungen bietet Tabelle 27.

Tabelle 27: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^d ansprachen	alternative klassische DMARDs (z. B. MTX, Leflunomid), sofern geeignet als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^d ansprachen	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
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	
4	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung in Abhängigkeit von der Vortherapie
<p>a: Die Fragestellungen 1, 2, 3 und 4 entsprechen jeweils den Teilpopulationen b,c,d und e des pU b: 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. c: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: 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 d: im Bericht als cDMARD bezeichnet bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Für jede Fragestellung ergibt sich aus der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für den pU, dass er aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann. Für die Fragestellungen 2 und 3 (entspricht Fragestellungen c und d des pU) wählt der pU Adalimumab aus den verschiedenen Optionen aus. Für die Fragestellungen 1 und 4 (entspricht Fragestellungen b und e des pU) trifft der pU hingegen keine Auswahl. Dies ist ohne weitere Relevanz, da der pU für die Fragestellungen 1 und 4 keinen geeigneten Studien identifiziert hat.

Der pU hat zudem für alle Fragestellungen jeweils eine weitere Aufteilung in Patientinnen und Patienten, die MTX vertragen und solche, die eine MTX-Unverträglichkeit aufweisen, vorgenommen. Für Patienten mit einer MTX-Unverträglichkeit definiert er als zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils eine Monotherapie mit den vom G-BA festgelegten Wirkstoffen und für Patienten ohne diese Unverträglichkeit eine Kombination von MTX mit diesen Wirkstoffen. Dieser weiteren Unterteilung der Vergleichstherapie des pU wird nicht gefolgt, weil die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auch Optionen für Patientinnen und Patienten mit einer MTX-Unverträglichkeit enthalten. Das Vorgehen des pU ist aber ohne weitere Konsequenzen, da es auf der einen Seite nicht zu einer Einschränkung des Studienpools führt und der pU auf der anderen Seite keine Studien mit Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit vorlegt.

2.9.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.9.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Der pU unterscheidet in seinem Dossier die Anwendungsgebiete A und B. Diese umfassen die folgenden Fragestellungen:

- Bewertung des Zusatznutzens für die Behandlung mit Tofacitinib in Kombination mit MTX (ggf. auch als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf 1 oder mehrere cDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen (Modul 4 A)
- Bewertung des Zusatznutzens für die Behandlung mit Tofacitinib in Kombination mit MTX (ggf. auch als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsener Patienten mit moderater bis schwerer rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf 1 oder mehrere bDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen (Modul 4 B).

Innerhalb von Anwendungsgebiet A unterscheidet der pU die Teilpopulationen b, c und d, die den Fragestellungen 1, 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen.

Das Anwendungsgebiet B (Teilpopulation e) entspricht der Fragestellung 4 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die Bewertung soll laut pU für patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit / Verträglichkeit auf Basis von RCTs erfolgen. Der pU gibt an, nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen in die Bewertung einzuschließen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU zur Identifikation relevanter Studien wird weitgehend gefolgt, Abweichungen werden nachfolgend kommentiert.

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 [3]. In der vorliegenden Bewertung werden daher ausschließlich Studien herangezogen, in denen Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer oder schwerer rheumatoider Arthritis untersucht werden.

Vergleichstherapie

Der pU unterteilt seine Fragestellung mit Blick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie danach, ob die Patienten MTX vertragen oder nicht (siehe Abschnitt 2.9.1). Das Vorgehen des pU ist jedoch ohne weitere Konsequenzen, da es nicht zu einer Einschränkung des Studienpools führt.

Der pU hat gemäß seiner Festlegung zur Vergleichstherapie für die Fragestellungen 2 und 3 Adalimumab aus den Optionen des G-BA ausgewählt. Bei den Einschlusskriterien setzt er seine Auswahl jedoch nicht um, sondern benennt die vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA. Auch dieses Vorgehen des pU ist ohne weitere Konsequenz, da es nicht zu einer Einschränkung des Studienpools führt.

2.9.2.2 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 und Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da der pU in seinem Dossier ausschließlich für die Fragestellungen 2 und 3 in Modul 4 A relevante Daten vorgelegt hat, beziehen sich die nachfolgenden Kommentierungen ausschließlich auf Modul 4 A. Die Angaben in Modul 4 B werden nicht kommentiert.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU verweist in diesem Abschnitt auf die Bewertungsfragebögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten in Abschnitt 4-F. Der Methodik wird weitestgehend gefolgt. In Abschnitt 4-F sind die Endpunkte zur Morbidität (bis auf DAS28-4 ESR, EULAR-Response ESR und WLQ), zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen zusammen bewertet. Dies ist nicht adäquat, weil für diese Endpunkte grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen können.

Studiendesign

Der pU gibt an, Informationen zu den eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14 einschließlich eines studienspezifischen Flussdiagramms) zu beschreiben. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie ORAL STANDARD anhand folgender Patientencharakteristika zu beschreiben: Geschlecht, Alter, Gewicht, BMI, Ethnizität, Region, Krankheitsdauer, ESR-Wert, CRP-Wert, DAS28-4, Anti-CCP, und Rheumafaktor. Zusätzlich stellt er in den Studiencharakteristika die Anzahl der druckschmerzempfindlichen sowie geschwollenen Gelenke und den mittleren HAQ-DI-Wert dar. Diese Charakteristika sind zur Beschreibung der Population weitgehend adäquat. Dem Dossier lassen sich jedoch für die jeweils relevanten Teilpopulationen keine Angaben zur Anzahl der Therapie- bzw. Studienabbrecher entnehmen. Zudem enthalten die Studienunterlagen keine Informationen zur eingesetzten MTX-Dosis bei Studienbeginn.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und legt dar, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Die Auswahl und die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 2.9.2.4.3 dargestellt.

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

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen in Abschnitt 4.2.5.3 verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik.

Bei den Sensitivitätsanalysen handelt es sich um verschiedene Ersetzungsstrategien zur Berücksichtigung fehlender oder nicht in die Analyse eingegangener Daten für alle Endpunkte zur Remission, Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der pU verwendet für die Responderanalysen zu Monat 12 als primäre Analyse den NRI-Ansatz

(NRI: Non-Responder-Imputation). Dabei werden fehlende Daten zuerst mittels Last-Observation-carried-forward-Methode (LOCF) ersetzt. Patienten, die die Studie frühzeitig abbrachen, werden unabhängig von einem bis dahin eingetretenen Ereignis als Nichtansprecher gewertet. Angaben zu den Studienabbrachern liegen nicht für die einzelnen Fragestellungen vor. Die Ergebnisse dieser Ersetzungsstrategie werden für die Bewertung primär herangezogen.

Des Weiteren stellt der pU sowohl in Modul 4 A als auch in Modul 5 Ergebnisse zu weiteren Ersetzungsstrategien, wie beispielsweise reine LOCF- und Available-Case-Analysen ohne Ersetzung fehlender Werte vor. Die Ersetzungsstrategien sind in ihrer Gesamtheit ausreichend, ein vollständiges Bild über die Datenlage zu vermitteln.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.9.2.4.3 kommentiert.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU stellt keine Ergebnisse für die Interaktionstests dar, falls in einer der Subgruppen in einem Therapiearm kein Ereignis beobachtet wurde, bzw. wenn alle Personen ein Ereignis hatten. Dieser Methodik wird nicht gefolgt. Fehlende Interaktionstests wurden für die Bewertung berechnet.

Nach Methodenpapier 5.0 [8] werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Ein statistischer Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen anhand eines adäquaten Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests wird mit Niveau $\alpha=0,05$ vorgenommen.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.9.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in den Modulen 4 A und 4 B (jeweils 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

Studienlisten des pU

Der pU legt in den Modulen 4 A und 4 B jeweils unterschiedlich umfangreiche Studienlisten vor. Da beide Module das gleiche Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis betreffen, ist dieses Vorgehen nicht sachgerecht und beide Studienlisten weisen Unvollständigkeiten auf.

Im Modul 4 A fehlen in der Studienliste beispielsweise die Studien A39211032 und A3921069. Bei beiden Studien handelt es sich um RCT, die im Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis durchgeführt wurden. Zudem hat der pU selbst in Modul 5 Studienunterlagen für die Studie A3921069 für Modul 4 A vorgelegt. Die Unterlagen der Studie A39211032 werden hingegen für Modul 4 B vorgelegt.

In der Studienliste des Modul 4 B fehlen mindestens 7 Studien, die zwar in der Studienliste für Modul 4 A, nicht aber für Modul 4 B vorgelegt wurden, unter anderem die in dieser Dossierbewertung für die Fragestellungen 2 und 3 herangezogene Studie ORAL STANDARD.

Da insgesamt für alle Fragestellungen keine weiteren relevanten Studien identifiziert wurden, bleibt dieses Vorgehen des pU ohne weitere Konsequenzen für die vorliegende Bewertung.

Bibliografische Recherche

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat in MEDLINE sowie Embase eine Update-Recherche durchgeführt und diese Suche mit einer tagesgenauen Limitierung im Feld „Publication Date“ ausgeführt. Da dieses Feld nicht immer tagesgenaue Angaben enthält, sondern beispielsweise nur den Monat und das Jahr der Veröffentlichung [9], werden solche Referenzen mit einer tagesgenauen Limitierung nach dem „Publication Date“ nicht erfasst. In diesem Zusammenhang wird empfohlen, für die zeitliche Limitierung von Recherchen nicht das Publikationsdatum, sondern das Erfassungsdatum in der Datenbank zu verwenden [10].

Darüber hinaus ergaben sich bei der Dokumentation der Suchstrategien Mängel (z. B. Embase Update-Recherche Modul 4 A S. 376, Zeile 7, Verknüpfungsfehler; CENTRAL Modul 4 A S. 379, Zeilen 3/6/7, Syntaxfehler). Dies sind Hinweise darauf, dass nicht die

Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Die Studienlisten des pU in den Modulen 4 A und 4 B weisen zudem Unvollständigkeiten auf.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.9.2.3.2 Studienpool

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

Studie ORAL STANDARD

Der Studienpool des pU enthält die RCT ORAL STANDARD, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben, eingeschlossen wurden.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz dieser Studie für die Fragestellungen 2 und 3 wird gefolgt.

Studiendesign

Gemäß der Einschlusskriterien der Studie ORAL STANDARD konnten die Patientinnen und Patienten vor und während der Studie wöchentliche MTX-Dosierungen zwischen 7,5 mg und 25 mg erhalten. Gemäß Fachinformation von Methotrexat sollen wöchentliche Dosen von 20 mg im Allgemeinen nicht überschritten werden [11]. Den Studienunterlagen lässt sich nicht entnehmen welche MTX-Dosen die Patientinnen und Patienten eingenommen haben. Es wird aber davon ausgegangen, dass die Studienergebnisse für die vorliegenden Fragestellungen trotz dieser Abweichung relevant sind.

Teilpopulationen

Der pU hat für die Studie ORAL STANDARD in Abhängigkeit von der Vorbehandlung Teilpopulationen für die Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und unzureichendem Ansprechen auf Behandlung mit 1 cDMARD) und Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Behandlung mit mehreren cDMARD) operationalisiert. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Der pU legt jedoch keine Informationen darüber vor, welche Vorbehandlungen die Patienten in den jeweiligen Teilpopulationen erhalten haben und welche Kriterien hinsichtlich der ungünstigen Prognosefaktoren die Patienten der Fragestellung 2 im Detail erfüllt haben.

Insbesondere fehlen Informationen über die Patientinnen und Patienten, die keiner der beiden Teilpopulationen zugeordnet werden konnten. Hierbei handelt es sich um 21 Patienten im Tofacitinib-Arm und 24 Patienten im Adalimumab-Arm. Der pU gibt an, dass diese Patientinnen und Patienten keiner der möglichen Teilpopulationen aus Modul 4 A zugeordnet werden können und dass in Modul 4 B dargestellt würde, warum diese Patientinnen und Patienten auch nicht für die Evidenzdarstellung im Anwendungsgebiet B (unzureichendes Ansprechen auf 1 oder mehrere bDMARD-Behandlungen) infrage käme. In Modul B fehlen aber entsprechende Angaben hierzu.

Studie ORAL STRATEGY

Der pU identifiziert im Modul 4 A außerdem die von ihm gesponserte RCT ORAL STRATEGY (A3921187), in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben, eingeschlossen wurden. In den 3 Armen der Studie wird jeweils eine Behandlung von Tofacitinib + MTX vs. Tofacitinib-Monotherapie vs. Adalimumab + MTX über einen Zeitraum von 12 Monaten miteinander verglichen. Diese Studie wäre potenziell relevant für die vorliegende Dossierbewertung. Der pU legt jedoch keinen Studienbericht für die Studie ORAL STRATEGY vor. Er gibt an, dass die Studie erst kürzlich abgeschlossen worden sei und keine Ergebnisse vorlägen. Er schließt sie daher auch nicht in seinen Studienpool ein. Nach Angaben im Studienregister ClinicalTrials.gov wurde die Studie im Dezember 2016 abgeschlossen [12]. Die Ergebnisse wurden am 16.06.2017 im Lancet publiziert [4]. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob es dem pU möglich gewesen wäre, Ergebnisse der Studie ORAL STRATEGY für die Nutzenbewertung vorzulegen. Unabhängig davon basiert die vorliegende Bewertung nicht auf den gesamten zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Daten.

2.9.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In Modul 4 B legt der pU keine Ergebnisse aus RCTs vor, da keine Studien zu Tofacitinib und den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert worden seien. Im Folgenden wird daher ausschließlich auf die vom pU in Modul 4 A beschriebenen Ergebnisse aus RCTs, die für die Nutzenbewertung relevant sind, verwiesen und kommentiert.

2.9.2.4.1 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.

Die Angaben des pU zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie ORAL STANDARD sind weitgehend ausreichend. Der pU macht jedoch keine Angaben zur genauen Operationalisierung der Teilpopulationen. Daher lässt sich nicht im Detail nachvollziehen, nach welchen Kriterien diese erfolgt ist (siehe Abschnitt 2.9.2.3.2). Die Angaben sind aber ausreichend, um die Teilpopulationen für die Fragestellungen 2 und 3 heranzuziehen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie ORAL STANDARD überwiegend in Europa, den USA und Lateinamerika durchgeführt wurde und keine Patientencharakteristika der Studienkollektive vorlägen, die auf eine Abweichung vom Versorgungskontext hindeuten würden.

Diese Überlegungen ermöglichen keine Einschätzung, ob die Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

2.9.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle dargestellten Endpunkte, mit Ausnahme des DAS28-4 ESR, mit niedrig. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Responderanalysen zu Monat 12 für die Endpunkte zur Remission, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (mit Ausnahme von DAS28-4 ESR) mit niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. 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 zur Remission, Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt der Anteil an ersetzten Werten > 15 %. Daher

wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte mit hoch bewertet, da keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben ist.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DAS28-4 ESR mit hoch und begründet dies damit, dass ESR nicht in allen beteiligten Zentren erhoben werden konnte. Daher würden > 30 % der Daten fehlen. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. 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 keine Angaben dazu, von wie vielen Patienten aus diesem Grund kein ESR-Wert erhoben wurde. Allerdings kann der Anteil ersetzter Werte für die Patienten aus Zentren mit geplanter ESR-Erhebung geschätzt werden. Aus den entsprechenden Sensitivitätsanalysen ergibt sich ein Anteil von > 15 %. Daher wird für den Endpunkt DAS28-4 ESR das Verzerrungspotenzial mit hoch bewertet.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen mit niedrig. Dieser Bewertung wird nicht vollständig gefolgt. In der Gesamtpopulation zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Therapiearmen in dem Anteil an Patienten, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben (Tofacitinib + MTX: 54/204 [26,5 %], Adalimumab + MTX: 42/204 [20,6 %]). Die meisten Abbrüche beruhen auf UEs (Tofacitinib + MTX: 24/54 [44,4 %], Adalimumab + MTX: 22/42 [52,4 %]), wobei unklar ist, ob es sich bei den zugrunde liegenden Abbrüche um SUE handelte. Für die relevanten Teilpopulationen in den Fragestellungen 2 und 3 liegen keine entsprechenden Angaben vor. Aufgrund von unterschiedlichen Anteilen zwischen den Therapiearmen an nicht vollständig beobachteten Patienten kann es zu Verzerrungen kommen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE und Infektionen mit hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität und schwerwiegende Infektionen wird nicht bewertet, da keine verwertbaren Daten für die relevanten Teilpopulationen vorliegen.

2.9.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität aller im Dossier beschriebenen Endpunkte wurden geprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, welche Endpunkte und gegebenenfalls Operationalisierungen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und ausgeschlossen wurden.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In der Studie ORAL STANDARD wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Der pU liefert jedoch keine Daten für die Teilpopulationen. Dem Studienbericht zufolge trat in der Studie ORAL STANDARD 1 Todesfall im Vergleichsarm auf, die Angaben des pU ermöglichen jedoch nicht, das Ereignis einer Teilpopulation zuzuordnen. Daher sind insgesamt keine verwertbaren Daten für die relevanten Teilpopulationen vorhanden. Aufgrund des einzelnen Ereignisses ist dies jedoch ohne weitere Konsequenz für die Bewertung.

Morbidität

Krankheitsaktivität: Remission und niedrige Krankheitsaktivität

Der pU benennt verschiedene aus seiner Sicht patientenrelevante Instrumente zur Messung der Krankheitsaktivität. Eine Veränderung der Krankheitsaktivität ist jedoch nicht per se patientenrelevant. Patientenrelevant ist viel mehr das Erreichen des Therapieziels (Remission oder niedrige Krankheitsaktivität). Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden die einzelnen Instrumente zur Messung der Krankheitsaktivität (Remission und niedrige Krankheitsaktivität) und deren Operationalisierung hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz kommentiert.

- DAS28-4: teilweise eingeschlossen
 - DAS28-4 ESR $\leq 3,2$ (als Definition niedriger Krankheitsaktivität): eingeschlossen
 - DAS28-4 ESR $< 2,6$: nicht eingeschlossen
 - DAS28-4 CRP $\leq 3,2$ (als Definition niedriger Krankheitsaktivität): nicht eingeschlossen
 - DAS28-4 CRP $< 2,6$: nicht eingeschlossen

Der DAS28-4 ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum ESR bzw. CRP als Entzündungsparameter sowie der von Patientinnen und Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität [13,14].

Der pU zieht das Responsekriterium DAS28-4 ESR bzw. CRP $\leq 3,2$ für seine Ableitung des Zusatznutzens heran. Insbesondere für Patientinnen und Patienten, die keine Remission erreichen können, stellt das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität – operationalisiert über das Erreichen eines DAS28-4 $\leq 3,2$ – als Therapieziel einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU legt hierzu Auswertungen für den DAS28-4 ESR sowie den DAS28-4 CRP vor. Gemäß Protokollamendment handelt es sich bei dem DAS28-4 ESR um den präspezifizierten Endpunkt, während der DAS28-4 CRP aus den präspezifizierten Analysen entfernt wurde.

Aus diesem Grund wird die auf der ESR basierende Version des DAS28-4 für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Der pU legt zudem 2 verschiedene Auswertungen – Responderraten und Zeit-bis-zum-Ereignis-Analysen – vor. Bei den Responderraten handelt es sich um a priori spezifizierte Auswertungen, daher werden diese für die Bewertung herangezogen.

Der pU hat zudem – neben anderen Operationalisierungen – Remission anhand des DAS28-4 ($< 2,6$) erfasst. Nach aktuellen Empfehlungen der ACR/EULAR-Arbeitsgruppe wird die Definition über einen DAS28-Score von $< 2,6$ als nicht ausreichend plausibel zur Erhebung der klinischen Remission angesehen. Diese erfasse unter anderem auch Patientinnen und Patienten, die noch eine bedeutsame Restkrankheitsaktivität aufweisen [15]. Dem Vorgehen des pU, DAS28-4 $< 2,6$ (basierend auf ESR oder CRP) einzuschließen, wird nicht gefolgt. Stattdessen wird die Remission als patientenrelevanter Endpunkt basierend auf den aktuellen Empfehlungen der EULAR eingeschlossen (siehe Anteil Patientinnen und Patienten mit $CDAI \leq 2,8$ sowie Kommentare zu den Ergebnissen zur Remission und zur niedrigen Krankheitsaktivität).

- CDAI: teilweise eingeschlossen
 - $CDAI \leq 2,8$ (als indexbasierte Definition der Remission gemäß ACR/EULAR): eingeschlossen
 - $CDAI \leq 10$: nicht eingeschlossen

Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert unter anderem – wie der DAS28-4 – Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur von Patientinnen und Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Zusätzlich fließt in den CDAI die vom Untersucher auf einer VAS angegebene Krankheitsaktivität ein. Die Berechnung der Remission auf Basis des CDAI ($CDAI \leq 2,8$) beinhaltet keine Erhebung des CRP-Werts, sodass es zu einer fairen Bewertung von solchen Wirkstoffen kommt, die verstärkt auf eine Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken (z. B. Inhibitoren der Januskinase wie Tofacitinib). Die vorliegende Operationalisierung entspricht den aktuellen Empfehlungen der ACR/EULAR zu Remissionskriterien [16,17].

Der pU zieht die Operationalisierung der Remission über den CDAI ($\leq 2,8$) als patientenrelevanten Endpunkt heran. Diese Operationalisierung war nicht a priori festgelegt. Das Vorgehen des pU ist aber adäquat, da es sich um eine Operationalisierung gemäß der aktuellen Empfehlungen handelt.

Auch für diesen Endpunkt legt der pU 2 verschiedene Auswertungen – Responderraten und Zeit-bis-zum-Ereignis-Analysen – vor. Analog zum beschriebenen Vorgehen zum DAS28-4 ESR werden die Responderraten herangezogen, das es sich hierbei grundsätzlich um die präspezifizierte Auswertungsstrategie handelt.

Der pU schließt außerdem den Anteil an Patientinnen und Patienten mit $\text{CDAI} \leq 10$ in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. Da die niedrige Krankheitsaktivität, die durch den $\text{CDAI} \leq 10$ angezeigt wird, bereits in der Operationalisierung $\text{DAS28-4 ESR} \leq 3,2$ in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird, wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit $\text{CDAI} \leq 10$ nicht zusätzlich eingeschlossen.

- SDAI: nicht eingeschlossen

Der SDAI ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und unterscheidet sich vom CDAI nur dahin gehend, dass der CRP-Wert in den SDAI einfließt [17].

Der pU zieht verschiedene Operationalisierungen des Endpunkts für die Ableitung des Zusatznutzens heran:

- $\text{SDAI} \leq 3,3$ (als indexbasierte Definition der Remission gemäß ACR/EULAR): nicht eingeschlossen
- Anteil Patienten mit $\text{SDAI} \leq 11$ (als indexbasierte Definition der Remission gemäß ACR/EULAR): nicht eingeschlossen

Der pU schließt den Anteil an Patienten mit $\text{SDAI} \leq 3,3$ als Operationalisierung der Remission und den $\text{SDAI} \leq 11$ als Operationalisierung einer geringen Krankheitsaktivität in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Remission bereits durch den Endpunkt $\text{CDAI} \leq 2,8$ und die niedrige Krankheitsaktivität durch den $\text{DAS28-4 ESR} \leq 3,2$ betrachtet und daher der SDAI nicht zusätzlich eingeschlossen. Die Responderraten zur Remission nach $\text{SDAI} (\leq 3,3)$ werden aber ergänzend in den Fußnoten der Ergebnistabellen dargestellt, um die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Remissionskriterien zu zeigen (siehe Tabelle 13 und Tabelle 22).

- Ansprechen (nach EULAR, DAS28-4 basiert): nicht eingeschlossen
 - gutes Ansprechen (nach EULAR, DAS28-4 basiert): nicht eingeschlossen
 - gutes und moderates Ansprechen (nach EULAR, DAS28-4 basiert): nicht eingeschlossen

Gutes und moderates Ansprechen nach EULAR basiert auf DAS28-Werten. Gutes Ansprechen ist definiert als das Vorliegen sowohl eines Werts $\leq 3,2$ nach Studienbeginn als auch einer Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn um $> 1,2$. Ein moderates Ansprechen berücksichtigt in Abhängigkeit von den Verbesserungen auch höhere Krankheitsaktivitätswerte [13]. Dem Vorgehen des pU wird hinsichtlich der Veränderung des DAS28 nicht gefolgt. Gutes bzw. moderates und gutes Ansprechen nach EULAR (DAS28-basiert) wird nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da der relevante Wert (für gutes Ansprechen) $\leq 3,2$ nach Studienbeginn bereits durch den Einschluss des Endpunkts Anteil Patientinnen und Patienten mit $\text{DAS28-4 ESR} \leq 3,2$ (als Definition niedriger Krankheitsaktivität) in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird (siehe oben).

- ACR/EULAR-Remission (boolesche Definition): nicht eingeschlossen

Der pU schließt den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Remission auf Basis der booleschen Definition (Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke jeweils ≤ 1 , CRP ≤ 1 mg, Beurteilung der Krankheitsaktivität² durch den Patienten ≤ 10) ein [16]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Remission bereits durch den Endpunkt CDAI $\leq 2,8$ berücksichtigt und daher die Remission nach ACR/EULAR (boolesche Definition) nicht zusätzlich eingeschlossen. Die Responderraten zur Remission nach ACR/EULAR (boolesche Definition) werden aber ergänzend in den Fußnoten der Ergebnistabellen dargestellt, um die die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Remissionskriterien zu zeigen (siehe Tabelle 13 und Tabelle 22).

- Ansprechen nach ACR (ACR50 und ACR70): nicht eingeschlossen

Der pU schließt außerdem das Ansprechen basierend auf einer 50%igen bzw. 70%igen Verbesserung gemäß ACR ein. Die 7 Kriterien des ACR basieren auf der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke, der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt bzw. die Patientin oder den Patienten, die Beurteilung des Schmerzes und des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) durch die Patientin oder den Patienten und den CRP-Wert [18]. In der vorliegenden Bewertung wird neben der Remission eine niedrige Krankheitsaktivität als patientenrelevant betrachtet. Diese wird bereits über den CDAI ($\leq 2,8$) in die Bewertung eingeschlossen.

Weitere Morbiditätsendpunkte

- druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke: eingeschlossen

In der Studie ORAL STANDARD wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und 66 Gelenke auf Schwellung untersucht.

Der pU legt Auswertungen vor, die auf dem Responsekriterium basieren, dass sich maximal 1 Gelenk als druckschmerzhaft oder geschwollen erweist. Diese Auswertungen legt er jeweils in 2 Varianten basierend auf 68 oder 28 Gelenken (druckschmerzhaft) sowie 66 oder 28 Gelenken (geschwollen) vor. Abweichend davon war im Studienprotokoll die Änderung der Anzahl der jeweils betroffenen Gelenke als Auswertung a priori geplant. Der pU beschreibt nicht, warum er diese Auswertung nicht vorlegt. Die post hoc durchgeführten Auswertungen der Responderraten werden aber dem pU folgend als relevant herangezogen. Dabei wird eine Berücksichtigung von jeweils 28 Gelenken in der Auswertung als ausreichend angesehen.

Auch für diesen Endpunkt legt der pU 2 verschiedenen Auswertungen – Responderraten und Zeit-bis-zum-Ereignis-Analysen – vor. Analog zum beschriebenen Vorgehen zum DAS28-4 ESR werden die Responderraten herangezogen, das es sich hierbei grundsätzlich um die präspezifizierte Auswertungsstrategie handelt.

² Angabe des pU. Gemäß ACR/EULAR liegt das Kriterium zur Krankheitsaktivität bei ≤ 1 bezogen auf eine Skala von 1-10

- Schmerz (Schmerzbeurteilung durch den Patienten) (VAS): eingeschlossen

In der Studie ORAL STANDARD wurde Schmerz mittels einer VAS (0 bis 100 mm) erhoben. Patientinnen und Patienten wurden gebeten, die empfundene Schmerzintensität zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keinerlei Schmerz“ und ein Wert von 100 mm „größte Schmerzen“ bedeutet.

- mittlere Veränderung von Schmerz (VAS) (präspezifiziert)
- Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von Schmerz (VAS) ≥ 10 mm (nicht präspezifiziert)

Der pU liefert ausschließlich Responderanalysen mit einer Veränderung von ≥ 10 mm im Vergleich zu Studienbeginn, um eine klinisch relevante Veränderung des Schmerzes nachzuweisen. Diese Auswertung war nicht a priori geplant. Der pU legt auch keine Studien vor, die zeigen, dass eine Veränderung um 10 mm einer validierten MID entspricht. In der Dossierbewertung von Baricitinib wurde zuletzt beschrieben, dass sich aufgrund der dort vorliegenden Studien keine MID von 10 mm (oder 20 mm) ableiten lässt [19]. Daher wird der Endpunkt Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von Schmerz (VAS) ≥ 10 mm nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Der pU liefert keine Ergebnisse zur präspezifizierten mittleren Veränderung des Schmerzes, die relevant wären. Daher liegen für den Endpunkt Schmerz keine verwertbaren Daten vor.

- Krankheitsaktivität (Patient Global Assessment of Arthritis [PatGA]) (VAS): eingeschlossen

In der Studie ORAL STANDARD wurde die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patientinnen und Patienten mittels einer VAS (0 bis 100 mm) erhoben. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A wurden die Patienten gebeten, ihre aktuelle Beeinträchtigung durch ihre Arthritis einzuschätzen, wobei ein Wert von 0 mm „keinerlei Beeinträchtigung“ und ein Wert von 100 mm „höchste Beeinträchtigung“ bedeutet.

- mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität (VAS) (präspezifiziert)
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung der Krankheitsaktivität (VAS) ≥ 10 mm (nicht präspezifiziert)

Der pU liefert ausschließlich Responderanalysen mit einer Veränderung von ≥ 10 mm gegenüber Baseline, um eine klinisch relevante Veränderung der Krankheitsaktivität nachzuweisen. Diese Auswertung war nicht a priori geplant. Eine MID von 10 mm lässt sich auch nicht aus der vom pU vorgelegten Literatur ableiten [20,21]. In der Dossierbewertung von Baricitinib wurde zuletzt beschrieben, dass sich aufgrund der dort vorliegenden Studien ebenfalls keine MID von 10 mm (oder 20 mm) ableiten lässt [19]. Daher wird der Endpunkt Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der Krankheitsaktivität (VAS) ≥ 10 mm nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Der pU liefert keine

Ergebnisse zur präspezifizierten mittleren Veränderung der Krankheitsaktivität, die relevant wären. Daher liegen für den Endpunkt Krankheitsaktivität keine verwertbaren Daten vor.

- Krankheitsaktivität (Physician Global Assessment of Arthritis) (VAS): nicht eingeschlossen

Der pU hat in der Studie auch die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt erfasst. Diese Einschätzung durch Dritte wird nicht als patientenrelevant angesehen und der Endpunkt nicht in die Bewertung eingeschlossen.

- körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI): eingeschlossen

Der Patientenfragebogen HAQ-DI erfasst den körperlichen Funktionsstatus und die Behinderung durch rheumatoide Arthritis. Er besteht aus den 8 Funktionsbereiche des alltäglichen Lebens: Anziehen / Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und allgemeine tägliche Aktivitäten. Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = ohne Schwierigkeiten, 1 = mit einigen Schwierigkeiten, 2 = mit vielen Schwierigkeiten, 3 = unfähig zur Durchführung). Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Functional Disability Index berechnet, der die Werte 0 bis 3 annehmen kann [22,23].

Der pU zieht verschiedene Operationalisierungen des Endpunkts für die Ableitung des Zusatznutzens heran:

- Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI $\geq 0,22$ Punkte (präspezifiziert)
- Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI $\geq 0,3$ Punkte (präspezifiziert)
- Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI $\geq 0,5$ Punkte (präspezifiziert)

Der pU legt Quellen vor, aus denen die Validität der Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte für eine klinisch relevante Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus hervorgeht [24]. Es wird ausschließlich diese Operationalisierung für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Fatigue (FACIT-Fatigue): eingeschlossen

Die FACIT-Fatigue-Skala wurde in der Studie ORAL STANDARD eingesetzt und ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue (Erschöpfung) bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde [25]. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel). Der pU legt Responderanalysen basierend auf einer MID

von 4 Punkten vor. Diese Auswertung war nicht präspezifiziert, die MID wird aber basierend auf der Arbeit von Cella 2005 [25] als hinreichend valide angesehen. Dem Vorgehen des pU wird daher gefolgt.

- Fragebogen zur Erfassung der durch Krankheit verursachten Einschränkungen im Arbeitsleben (WLQ): nicht eingeschlossen

Der Fragebogen zur Erfassung der durch Krankheit verursachten Einschränkungen im Arbeitsleben (WLQ) wurde in der Studie ORAL STANDARD eingesetzt und misst Beeinträchtigungen der Arbeitsleistung.

Der Fragebogen besteht aus 4 Einzeldimensionen und einem Indexscore zur Erfassung des allgemeinen Arbeitsverlusts. Die einzelnen Dimensionen haben jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100, der Indexscore hat einen Wertebereich von 0 bis 28,6. Je höher der Wert, desto höher die Beeinträchtigung der Arbeitsleistung. Es wird dem pU dahin gehend gefolgt, dass der WLQ-Fragebogen nur von berufstätigen Patientinnen und Patienten ausgefüllt werden kann.

Der pU schließt den WLQ in die Nutzenbewertung ein, führt aber aus, dass die Ergebnisse für den WLQ aufgrund der fehlenden Werten und hohem Verzerrungspotenzial nicht sinnvoll interpretiert werden können. Um beurteilen zu können, ob eine ausreichende Rücklaufquote für berufstätige Patientinnen und Patienten vorliegt, müssten Informationen darüber vorliegen, wie viele Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Teilpopulationen berufstätig waren und daher für die Erfassung infrage kämen. Da der pU keine Daten hierzu liefert, wird der Endpunkt WLQ nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Schlafprobleme (MOS Schlafscore): eingeschlossen

Bei dem MOS Schlafscore handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung von Schlafproblemen bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis [26,27]. Der Fragebogen umfasst insgesamt 12 Items zu unterschiedlichen Aspekten von Schlafproblemen. Hieraus lassen sich insgesamt 7 verschiedene Skalen ableiten [26]. Für Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden insbesondere die Skalen Sleep Problem Index I (6 Items) und II (9 Items) sowie zu Sleep Disturbance (4 Items) validiert. Die Items und die Skalen umfassen jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert größere Schlafprobleme bedeutet.

Der pU legt Responderanalysen für einen sogenannten Summscore vor. Als Responsekriterium zieht er eine MID mit einer Verbesserung um mindestens 6 Punkte heran. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar.

So lässt sich Modul 4 A nicht entnehmen, welche Skala konkret ausgewertet wurde. Die Angaben besagen lediglich, dass ein Summscore ausgewertet wurde, nicht aber um welche Skala es sich handelt. Dies lässt sich auch nicht durch das Hinzuziehen von Angaben aus dem Studienbericht auflösen, da dort verschiedene Skalen ausgewertet wurden. Zudem sind die

vom pU vorgelegten Responderanalysen nicht verwertbar. Das Responsekriterium von 6 war in der Studie nicht präspezifiziert. Den vom pU vorgelegten Untersuchungen zur Validität, lässt sich diese MID nicht eindeutig entnehmen. Daher wären für die vorliegende Bewertung die a priori festgelegten stetigen Auswertungen zur Scoreänderung relevant. Diese legt der pU aber nicht vor. Außerdem hat der pU die Akutversion des Fragebogens mit einer Recall-Zeit von 1 Woche verwendet. Die Validierungsstudien für Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden aber ausschließlich auf Basis der Standardversion mit einer Recall-Zeit von 4 Wochen durchgeführt. Der pU begründet weder warum er diese Version des Fragebogens verwendet hat noch warum die Ergebnisse der Validierungsuntersuchungen auch für die Akutversion gelten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36v2 akut: eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu einem psychischen Summenscore (Mental Component Summary [MCS]) und einem körperlichen Summenscore (Physical Component Summary [PCS]) zusammengefasst, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen [28,29]. Der pU legt Responderanalysen für die Komponentenscores (PCS und MCS), basierend auf einer MID von 2,5 vor. Die vom pU vorgelegten Quellen [30,31] stützen die $MID \geq 2,5$ nicht. Vielmehr wurde zuletzt in der Dossierbewertung von Baricitinib eine MID von 5 für die Komponentenscores herangezogen, die als valide eingeschätzt wird [19,28]. Dem Vorgehen des pU wird daher nicht gefolgt. Statt der vom pU vorgelegten Responderanalysen, werden die vom pU ebenfalls vorgelegten präspezifizierten Auswertungen der stetigen Daten herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUE: eingeschlossen
- Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen
- spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Spezifische UE für die Nutzenbewertung sollten zum einen anhand der in der Studie ORAL STANDARD aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsrmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Der pU legt in seinem Dossier jedoch keine Auswertungen zu häufigen UE nach SOC und Preferred Terms (PT) nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der

Arzneimittelzulassung (MedDRA) für die relevanten Teilpopulationen vor. Daher lassen sich in der vorliegenden Bewertung auf diesem Weg keine spezifischen UE identifizieren.

Zum anderen können auch spezifische UE 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 UE ausgewählt:

- Infektionen
- schwerwiegende Infektionen

Der Endpunkt Infektionen ist operationalisiert über den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ nach MedDRA (Version 13.1).

Bei schwerwiegenden Infektionen handelt es sich um einen präspezifizierten Endpunkt, der gemäß Studienunterlagen jede Infektion umfasst, deren Behandlung eine Hospitalisierung erforderlich machte, die eine parenterale Antibiotikatherapie erforderte oder die andere Kriterien für ein SUE erfüllte. Der pU legt in seinem Dossier jedoch keine Auswertungen zu diesem präspezifizierten Endpunkt für die relevanten Teilpopulationen vor. Stattdessen legt er Auswertungen zu schweren Infektionen vor. Hierbei handelt es sich um Ereignisse, die von der Prüferin oder dem Prüfer als schwer eingestuft wurden. Die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Infektionen lässt sich auch nicht aus den Angaben zu häufigen SUE entnehmen, da der pU diese Auswertungen wie bereits beschrieben für die relevanten Teilpopulationen nicht dargestellt hat. Daher liegen für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen keine verwertbaren Daten vor.

Der pU präsentiert in seinem Dossier Auswertungen zu weiteren spezifischen UE. Diese werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Teilweise handelt es sich hierbei um nicht patientenrelevante Laborparameter. Zudem ist eine weitere, umfassende Auswahl spezifischer UE nicht möglich, da die Auswertungen zu häufigen UE, SUE und Abbrüchen wegen UE für die relevanten Teilpopulationen nicht zur Verfügung stehen.

Kommentare zu Ergebnissen

Relevanz der fehlenden Auswertungen zu schwerwiegenden Infektionen

Das Fehlen der Auswertungen zu schwerwiegenden Infektionen für die Teilpopulationen ist von besonderer Bedeutung, da sich in Fragestellung 2 für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre ein höherer Schaden für Tofacitinib gegenüber Adalimumab bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigt. Der pU identifiziert dieses Ergebnis ebenfalls, hält aber eine Ableitung eines geringeren Nutzens nicht für gerechtfertigt. Er argumentiert hierzu, dass sich kein plausibles Muster bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeige. Die 13 schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Teilpopulation der Fragestellung 2 würden sich auf 10 unterschiedliche SOC verteilen und auf keine einzelne SOC würden mehr als 2 schwerwiegende Ereignisse entfallen. Gleichzeitig legt der pU jedoch die konkreten

Auswertungen der SUE nach SOC und PT nicht vor. In Tabelle 31 in Anhang A sind die Ereignisse schwerwiegender Infektionen und parasitärer Erkrankungen für die Gesamtpopulation dargestellt. Dabei wird zum einen deutlich, dass schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen einen erheblichen Teil der SUE insgesamt ausmachen. Zum anderen treten in der Gesamtpopulation deutlich mehr schwerwiegende Infektionen im Tofacitinib-Arm auf. Es ist daher nicht sachgerecht, dass der pU die Daten zu schwerwiegenden Infektionen in der relevanten Teilpopulation nicht vorgelegt hat. Die Argumentation mit der der pU auf Basis des Nachteils bezüglich der SUE für Tofacitinib nicht zu einem geringeren Nutzen kommt, ist nicht nachvollziehbar.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Auswahl der Subgruppenmerkmale

Der pU legt Subgruppenanalysen für folgende Merkmale vor:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (≤ 65 / > 65 Jahre)
- Region (Europa / USA und Kanada / Lateinamerika / sonstige)
- Krankheitsaktivität DAS28-4 ESR ($\leq 5,1$ / $> 5,1$)

In der Studie ORAL STANDARD waren keine Subgruppenanalysen a priori geplant und der pU hat diese für die Dossierbewertung post hoc erstellt. Die Auswahl der Subgruppenmerkmale und Trennwerte ist adäquat und die Analysen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für das Subgruppenmerkmal Region führt der pU einen Vergleich zwischen: Europa / USA und Kanada / Lateinamerika / sonstige durch. Da es sich bei den Populationen außerhalb von Europa jeweils um vergleichsweise kleine Gruppen handelt, wird abweichend vom pU für die vorliegende Nutzenbewertung nur zwischen Europa und der restlichen Welt unterschieden.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

2.9.2.6 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.

2.9.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.9.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitt 4.4.1) des Dossiers. Die nachfolgende Kommentierung betrifft ausschließlich Modul 4 A, da der pU für Modul 4 B keine relevante Evidenz identifiziert hat.

Der pU verweist auf die Evidenzstufe 1b und die hohe Qualität der von ihm in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie ORAL STANDARD sowie auf das aus seiner Sicht niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene und die Validität der Erhebungsinstrumente und Patientenrelevanz der von ihm betrachteten Endpunkte.

Den Einschätzungen des pU zur Evidenzstufe und zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ORAL STANDARD gefolgt. Abweichend von der Einschätzung des pU ist die Patientenrelevanz nicht für alle vom pU eingeschlossenen Endpunkte und nicht für alle Operationalisierungen belegt (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3).

2.9.2.8.2 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 und Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für die Fragestellungen 1 (Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren mit unzureichendem Ansprechen auf Behandlung mit 1 cDMARD) und 4 (Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs) gibt der pU den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für diese Fragestellungen hatte der pU jeweils keine relevante Studie identifiziert. Der Einschätzung des pU wird gefolgt (siehe Abschnitt 2.4).

Für die Fragestellungen 2 (Patientinnen und Patienten mit ungünstige Prognosefaktoren mit unzureichendem Ansprechen auf Behandlung mit 1 cDMARD) und 3 (Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Behandlung mit mehreren cDMARD) leitet der pU auf Basis der Ergebnisse der Teilpopulationen der Studie ORAL STANDARD jeweils keinen Zusatznutzen ab. Dies weicht für Fragestellung 2 von der vorliegenden

Nutzenbewertung ab (siehe Abschnitte 2.5.3.2). Die Gründe hierfür sind, dass der pU den statistisch signifikanten Effekt bei SUE bei Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre zuungunsten von Tofacitinib nicht heranzieht. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.5.2.2 und 2.9.2.4.3).

Die detaillierte Bewertung zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tofacitinib ist den Abschnitten 2.4.2, 2.5.3, 2.6.3, 2.7.2 zu entnehmen.

2.9.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.2.9.1 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.

2.9.2.9.2 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.

2.9.2.9.3 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.

2.9.2.9.4 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 2.9.2.4.3 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 und Modul 3 B (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 [3]. 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.“

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation 4 Fragestellungen:

- Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen (Fragestellung 1).
- Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen (Fragestellung 2).
- Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen (Fragestellung 3).
- Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen (Fragestellung 4).

Der pU unterteilt die Zielpopulation darüber hinaus in Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer MTX-Unverträglichkeit Tofacitinib oder die zweckmäßige Vergleichstherapie als Monotherapie erhalten können und Patientinnen und Patienten, die eine Kombinationstherapie mit MTX erhalten können. Da diese Aufteilung nicht mit der Festlegung des G-BA übereinstimmt, werden in der vorliegenden Dossierbewertung die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten für die 4 Fragestellungen jeweils gemeinsam dargestellt und bewertet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Es besteht laut pU für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine Behandlung mit 1 oder mehreren cDMARDs und /oder bDMARDs ansprechen, 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 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU leitet für die Fragestellungen 1 bis 4 in mehreren Schritten die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis ab.

Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit 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 [32]. Die Zahl der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2017 entnimmt der pU aus Daten des Statistischen Bundesamtes [33]. Es ergibt sich somit eine Prävalenz von 550 400 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Schritt 2: Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit einem DMARD behandelt werden

Der pU legt für den Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit einem DMARD behandelt werden, eine Spanne von 65 % bis 100 % zugrunde. Diese leitet er aus verschiedenen Literaturquellen ab [32,34-36] sowie aus der konservativen Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis ein DMARD erhalten könnten.

Schritt 3: Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf eine vorhergehende Behandlung mit 1 klassischen DMARD unzureichend angesprochen haben

Den Anteil von 29,07 % der Patientinnen und Patienten, die auf eine Behandlung mit dem 1. cDMARD unzureichend angesprochen haben, berechnet der pU aus Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (Datenstand 2015) [37,38]. Die Kerndokumentation besteht aus einer konsekutiven Kohorte mit jährlich ca. 17 000 Patientinnen und Patienten mit gesicherter rheumatoider Arthritis aus 15 Zentren [37]. Der pU zieht die in der Kerndokumentation dargestellte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Therapiewechsel nach der 1. cDMARD-Therapie heran [37], um den Anteil mit unzureichendem Ansprechen zu bestimmen.

Schritt 4: Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis, mit beziehungsweise ohne ungünstige Prognosefaktoren

Der pU errechnet auf Basis des Biologika-Registers RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) einen Anteil von 18,66 % der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren (Fragestellung 1) und komplementär daraus einen Anteil von 81,34 % der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (Fragestellung 2) [37]. Dabei definiert er ungünstige Prognosefaktoren durch das Vorliegen von Gelenkerosionen. Wenn keine Gelenkerosionen vorliegen, wird bei einer hohen Krankheitsaktivität, ausgedrückt durch DAS28-Score > 5,1, einem positiven Rheumafaktor und/oder einem hohen Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene (ACPA) vom Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren ausgegangen.

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

Für die Fragestellung 3 berechnet der pU aus den Daten der Kerndokumentation einen Anteil von 14,61 % der Patientinnen und Patienten, die auf mindestens das 2. cDMARD unzureichend angesprochen haben [37,38].

Schritt 6: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Aus der Anzahl gesetzlich versicherter Personen und der Anzahl der Personen der Gesamtbevölkerung für 2017 errechnet der pU einen GKV-Anteil von 86,46 % an allen erwachsenen Einwohnern Deutschlands [39].

Für die Fragestellung 1 ermittelt der pU 16 778 bis 25 812 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Für die Fragestellung 2 ermittelt der pU 73 147 bis 112 532 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Für die Fragestellung 3 ermittelt der pU 45 207 bis 69 548 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Für die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in der Fragestellung 4 ermittelt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs unzureichend angesprochen haben. Die Obergrenze von 12 % bezieht der pU aus der Literatur [32,40,41]. Der Anteil umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mit einem bDMARD behandelt werden. Die Untergrenze von 4,4 % ermittelt der pU auf Basis der Auswertung einer eigens durchgeführten Phase-III-Studie, in der eine kleine Subpopulation von Patientinnen und Patienten eine Vortherapie mit 1 bDMARD erhalten hatte [42]. Laut pU zeigten 36,8 % der Patientinnen und Patienten in der Analyse ein unzureichendes Ansprechen auf Adalimumab. Übertragen auf den Anteil von 12 % der Patientinnen und Patienten mit einer bDMARD-Therapie geht der pU daher von einem Anteil von 4,4 % aus, der auf eine Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs unzureichend anspricht. Durch Übertragung dieser Spanne auf die in Schritt 2 ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit DMARD-Therapie und Berücksichtigung des

GKV-Anteils berechnet er für die Fragestellung 4 13 662 bis 57 109 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU 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.

- Der pU geht von einer Prävalenz der Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis von 0,8 % aus. Im Abgleich mit den Angaben des Robert Koch-Instituts und weiteren Quellen stellt dieser Wert eine plausible Obergrenze dar [5,34,43]. In der genannten Literatur wird von einer Untergrenze der Prävalenz von 0,5 % ausgegangen.
- Bei der Ermittlung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis (Prävalenz) fehlt die Einschränkung auf die Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoiden Arthritis. Eine weitere vom pU zitierte Publikation von Albrecht et al. [38] enthält die Schweregradeinteilung der im Jahr 2014 in die Kerndokumentation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (54,8 % mit mittelschwerer und 13,8 % mit [sehr] schwerer rheumatoider Arthritis). Diese Information liegt bei den aktuell vom pU für das Jahr 2015 verwendeten Daten nicht vor. In den vom pU in den Schritten 2 bis 5 verwendeten Anteilen ist nicht erkennbar, ob Patientinnen und Patienten in früheren Stadien enthalten sind, da sie nicht explizit aus der Gesamtpopulation ausgeschlossen werden. Daher ist tendenziell von einer Überschätzung der Zielpopulation auszugehen.
- In Schritt 2 geht der pU als Obergrenze für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit einem DMARD behandelt werden können, konservativ von 100 % aus. In der vom pU aufgeführten Literatur werden Werte zwischen 58,5 % und 89 % genannt [34,36]. Daher ist davon auszugehen, dass der Anteil von 100 % eine Überschätzung darstellt. Zudem stellt die vom pU angesetzte Untergrenze von 65 % tendenziell eine Unterschätzung dar, da diese aus der Literatur gewonnen wurde, die lediglich den Anteil der Patientinnen und Patienten, die aktuell mit einem DMARD behandelt werden, umfasst. Es ist davon auszugehen, dass ein größerer Anteil von Patientinnen und Patienten bei Betrachtung des gesamten Krankheitsverlaufs für eine DMARD-Behandlung infrage kommt. Zudem sind die Daten aus genannter Literatur veraltet. Betrachtet man vergleichend die zur Verfügung stehenden Daten aus der Kerndokumentation (Datenjahr 2015) [37] erhält man eine höhere Untergrenze. Aus diesen Gründen ist die Übertragbarkeit dieser Anteile unsicher.
- In den Schritten 3 und 5 berechnet der pU aus den Daten der Kerndokumentation (Datenjahr 2015) den Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Behandlung mit 1 cDMARD (29,07 %) beziehungsweise mehreren cDMARDs (14,61 %)

unzureichend angesprochen haben [37]. Die Werte werden vom pU erläutert, sind aber rechnerisch nicht bis ins Detail nachvollziehbar. Der Anteil ist damit insgesamt mit Unsicherheit verbunden und kann somit sowohl unter- als auch überschätzt sein.

- In Schritt 4 nutzt der pU 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. Unsicherheiten ergeben sich jedoch 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-Score verwendet worden.

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

- Der pU entnimmt mehrere Werte zur Errechnung der Zielpopulation aus der Kerndokumentation [37,38]. In einer im Jahr 2014 erschienenen Publikation von Zink [32] wird auf eine Überprüfung der Repräsentativität der Daten der Kerndokumentation anhand von Daten der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Bayern verwiesen u. a. mit dem Ergebnis, dass in der Kerndokumentation etwas schwerer und länger Erkrankte erfasst wurden als im Datensatz der KV Bayern. Albrecht et al. [38] bewerten die Kerndokumentation ebenfalls als nicht repräsentativ für den bundesweiten Versorgungsstatus aller Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis. Es ist insgesamt von einer Unsicherheit der Daten auszugehen, nicht zuletzt, da der pU lediglich ein Datenjahr (2015) betrachtet.
- Für die Fragestellung 4 ermittelt der pU eine Spanne von 4,4 % bis 12 % der Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit 1 bDMARD oder mehreren bDMARDs unzureichend angesprochen haben. Diese Spanne ist insgesamt unsicher. Die Obergrenze beruht auf den Patientinnen und Patienten, die mindestens ein bDMARD erhalten. Inwiefern die Patientinnen und Patienten auf die bDMARD-Therapie ansprechen, wird dabei vom pU nicht berücksichtigt. Die für die Berechnung der Untergrenze herangezogenen Ergebnisse der Phase-III-Studie des pU [42] sind aufgrund der definierten Ein- und Ausschlusskriterien in Bezug auf die Übertragbarkeit auf den Versorgungsalltag ebenfalls unsicher. Zudem handelt es sich lediglich um eine sehr kleine Subpopulation von Patientinnen und Patienten.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in Bezug auf die Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze stellt insbesondere aufgrund der fehlenden Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis tendenziell eine Überschätzung dar. Die Fokussierung auf lediglich Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer

rheumatoider Arthritis als Grundgesamtheit würde unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten der einzelnen Anteile und Quellen zu einer besseren Abschätzung der Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Fragestellungen führen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

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) [44]. Er extrapoliert die Daten der Jahre 2009 bis 2012 für die Jahre 2017 bis 2021 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 2.8 zu entnehmen.

Der pU beansprucht keinen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2. In der Nutzenbewertung werden jedoch Subgruppen in dieser Population in Abhängigkeit des Alters mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens identifiziert.

Zur Verteilung der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation liegen diesbezüglich keine Angaben im Dossier vor.

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Patientengruppen festgelegt:

- für Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen (Fragestellung 1): Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie,
- für Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen (Fragestellung 2): 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,

- für Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen (Fragestellung 3): 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,
- für Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen (Fragestellung 4): Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Im Folgenden werden die Angaben des pU zu den Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bewertet:

- Fragestellung 1: MTX, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin und Chloroquin (jeweils als Mono- und Kombinationstherapie)
- Fragestellungen 2 und 3: Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab (jeweils als Monotherapie und in Kombination mit MTX), Golimumab und Abatacept (jeweils in Kombination mit MTX)
- Fragestellung 4: Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab (jeweils als Monotherapie und in Kombination mit MTX), Golimumab, Abatacept und Rituximab (jeweils in Kombination mit MTX)

Darüber hinaus stellt der pU für Fragestellung 1 die Kosten von parenteralem Gold, Ciclosporin (als Monotherapie und in Kombination mit MTX), Azathioprin und Penicillamin dar.

Der pU ermittelt für Tofacitinib und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils die Kosten für das erste Behandlungsjahr und die Folgejahre. Da für die Betrachtung der Kosten einer kontinuierlichen Behandlung die zu Therapiebeginn anfallenden Kosten nicht zu berücksichtigen sind, werden im Folgenden lediglich die Angaben des pU für die Folgejahre bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,45-58]. Da in keiner der Fachinformationen eine maximale Therapiedauer angegeben ist, gibt der pU die Behandlungsdauer für alle Arzneimittel mit einem Jahr an.

Für Chloroquin sollte gemäß Fachinformation eine kumulative Gesamtdosis von 50 g nicht überschritten werden, da höhere Gesamtdosen zu einer Schädigung der Retina führen können [56]. Unter Berücksichtigung einer täglichen Dosierung von 250 mg Chloroquinphosphat (entsprechend 155 mg Chloroquin) ergibt sich eine maximale Behandlungsdauer von 322 Tagen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [3,45-58].

Für Sulfasalazin setzt der pU einen Verbrauch von 2-mal täglich 2 Filmtabletten an. Gemäß Fachinformation kann die Tagesdosis jedoch auf 3-mal täglich 2 Filmtabletten erhöht werden, wenn die Patientinnen und Patienten nach 3 Monaten nicht zufriedenstellend auf die Therapie ansprechen [58].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tofacitinib geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.05.2017, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben zu den Kosten von Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab, Abatacept und Rituximab geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.03.2017 wieder.

Der pU berücksichtigt nicht die Festbeträge für MTX, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin und Chloroquin sowie die damit verbundenen Herstellerrabatte.

Für Etanercept in einer Packungsgröße mit 12 Injektionslösungen setzt der pU niedrigere Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte an als sich aus den Angaben in der Lauer-Steuer ergeben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Tofacitinib neben den zu Therapiebeginn anfallenden Kosten einer Untersuchung auf eine Virushepatitis keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Die gemäß Fachinformation von Tofacitinib empfohlenen regelmäßigen Kontrollen der Leberenzyme und weiterer Laborparameter [3] berücksichtigt er nicht, da diese seines Erachtens zu den regelhaften Labor- und Honorarleistungen gehören.

Für Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab und Abatacept setzt der pU Kosten einer Hautuntersuchung an. Die Fachinformation von Adalimumab empfiehlt ebenfalls Untersuchungen auf nicht melanomartige Hauttumoren vor und während der Behandlung [49]. Die damit verbundenen Kosten berücksichtigt der pU nicht.

Die Fachinformationen von Hydroxychloroquin und Chloroquin empfehlen augenärztliche Untersuchungen alle 3 Monate [56,57]. Die damit verbundenen Kosten berücksichtigt der pU nicht.

Um die Kosten der Prämedikation bei der Behandlung mit Rituximab zu bestimmen, berücksichtigt der pU die Kosten einer parenteralen Verabreichung von Methylprednisolon und einer oralen Verabreichung von Diphenhydramin. Der pU berücksichtigt dabei nicht den Festbetrag von Diphenhydramin. Die Gabe eines Analgetikum / Antipyretikum bezieht er nicht in seine Kostenberechnungen ein. Der pU vernachlässigt für Rituximab die Kosten der praxisklinischen Betreuung, die bei allen parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln anfällt.

Für Rituximab setzt der pU Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe in Höhe von 568,00 € pro Jahr an. Die Angaben stellen eine Überschätzung dar. Gemäß Hilfstaxe ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71 € abrechnungsfähig [59]. Unter Berücksichtigung der erforderlichen 4 Zyklen ergeben sich somit niedrigere Kosten.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Tofacitinib mit 18 038,30 € und mit 18 084,67 € bis 18 150,90 € für Tofacitinib in Kombination mit MTX pro Patientin und Patient. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Tofacitinib sind plausibel. Für MTX ergeben sich unter Berücksichtigung des Festbetrags und des damit verbundenen Herstellerrabattes höhere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 30 dargestellt.

Für Hydroxychloroquin, Chloroquin, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab, Abatacept und Rituximab sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr in der Größenordnung plausibel.

Unter Berücksichtigung des Festbetrags für Leflunomid und Sulfasalazin sowie des damit jeweils verbundenen Herstellerrabattes ergeben sich deutlich höhere Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab stellen eine Überschätzung dar.

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 GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Tofacitinib behandelt werden. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Tofacitinib.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der GKV-Patienten in der gesamten Zielpopulation liegt in Bezug auf die Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze stellt insbesondere aufgrund der fehlenden Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis tendenziell eine Überschätzung dar. Die Fokussierung auf lediglich Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis als Grundgesamtheit würde unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.1.3 Bewertung des Vorgehens des pU aufgeführten Unsicherheiten zu den einzelnen Anteilen und Quellen, zu einer besseren Abschätzung der Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Fragestellungen führen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Tofacitinib, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab, Abatacept und Rituximab sind in der Größenordnung plausibel.

Für MTX, Leflunomid und Sulfasalazin ergeben sich unter Berücksichtigung des jeweiligen Festbetrags und der damit verbundenen Herstellerrabatte höhere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab stellen eine Überschätzung dar.

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 1 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Tofacitinib sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 28 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 28: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen	alternative klassische DMARDs (z. B. MTX, Leflunomid), sofern geeignet als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen ^d	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	<i>Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre</i> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen <i>Patientinnen und Patienten > 65 Jahre</i> Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen	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	Zusatznutzen nicht belegt
4	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Die Fragestellungen 1, 2, 3 und 4 entsprechen jeweils den Teilpopulationen b, c, d und e des pU
b: 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.
c: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: 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.
d: Laut Fachinformation ist Tofacitinib auch für Patienten zugelassen, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben [3]. Die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die eine vorangegangene Behandlung mit einem DMARD nicht vertragen haben.
bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: 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 29: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Tofacitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon:	148 794–265 001 ^b	Die Anzahl der GKV-Patienten in der gesamten Zielpopulation liegt in Bezug auf die Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze stellt insbesondere aufgrund der fehlenden Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis tendenziell eine Überschätzung dar. Die Fokussierung auf lediglich Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis als Grundgesamtheit würde, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der einzelnen Anteile und Quellen zu einer besseren Abschätzung der Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Fragestellungen führen.
	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^d ansprachen (Fragestellung 1)	16 778–25 812	
	Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^c , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^d ansprachen (Fragestellung 2), davon	73 147–112 532	
	≤ 65 Jahre	keine Angabe ^e	
	> 65 Jahre	keine Angabe ^e	
Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen (Fragestellung 3)	45 207–69 548		
Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen (Fragestellung 4)	13 662–57 109		

a: Angaben des pU. Der pU differenziert für die einzelnen Teilpopulationen nach vorhandener beziehungsweise nicht vorhandener MTX-Unverträglichkeit. Die Darstellung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation stellt jeweils die Addition der Patientinnen und Patienten mit und ohne MTX-Unverträglichkeit dar.
b: eigene Berechnung auf Basis der Ergebnisse des pU
c: ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen
d: im Bericht als cDMARD bezeichnet
e: Es liegen im Dossier keine Angaben zu den Patientenanteilen in den Subgruppen vor.
bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: konventionelles Basistherapeutikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Tofacitinib	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^c ansprechen (Fragestellung 1)	18 038,30 ^d	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Tofacitinib, Hydroxychloroquin und Chloroquin sind in der Größenordnung plausibel. Für MTX, Leflunomid und Sulfasalazin ergeben sich unter Berücksichtigung des jeweiligen Festbetrags und der damit verbundenen Herstellerrabatte höhere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Tofacitinib in Kombination mit MTX		18 084,67–18 150,90 ^d	
MTX		49,84–121,52 ^d	
Leflunomid		628,94–866,84 ^d	
Leflunomid in Kombination mit MTX		678,78–988,36 ^d	
Sulfasalazin		280,25 ^d	
Sulfasalazin in Kombination mit MTX		330,09–401,77 ^d	
Hydroxychloroquin		210,88 ^{d,e}	
Chloroquin		91,40 ^{d,e}	
Tofacitinib	Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^b , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^c ansprechen (Fragestellung 2)	18 038,30 ^d	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Tofacitinib, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab und Abatacept sind in der Größenordnung plausibel. Für MTX ergeben sich unter Berücksichtigung des jeweiligen Festbetrags und der damit verbundenen Herstellerrabatte höhere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Tofacitinib in Kombination mit MTX		18 084,67–18 150,90 ^d	
Adalimumab		21 509,29 ^d	
Adalimumab in Kombination mit MTX		21 555,66–21 621,89 ^d	
Etanercept		17 105,90 ^f	
Etanercept in Kombination mit MTX		17 152,27–17 218,50 ^f	
Certolizumab-Pegol		18 903,50 ^f	
Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX		18 949,87–19 016,10 ^f	
Tocilizumab		21 418,13 ^d	
Tocilizumab in Kombination mit MTX		21 464,50–21 530,73 ^d	
Golimumab in Kombination mit MTX		20 097,82–20 164,05 ^f	
Abatacept in Kombination mit MTX		18 148,81–18 215,04 ^f	

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Tofacitinib	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen (Fragestellung 3)	18 038,30 ^d	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Tofacitinib, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab und Abatacept sind in der Größenordnung plausibel. Für MTX ergeben sich unter Berücksichtigung des jeweiligen Festbetrags und der damit verbundenen Herstellerrabatte höhere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Tofacitinib in Kombination mit MTX		18 084,67–18 150,90 ^d	
Adalimumab		21 509,29 ^d	
Adalimumab in Kombination mit MTX		21 555,66–21 621,89 ^d	
Etanercept		17 105,90 ^f	
Etanercept in Kombination mit MTX		17 152,27–17 218,50 ^f	
Certolizumab-Pegol		18 903,50 ^f	
Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX		18 949,87–19 016,10 ^f	
Tocilizumab		21 418,13 ^d	
Tocilizumab in Kombination mit MTX		21 464,50–21 530,73 ^d	
Golimumab in Kombination mit MTX		20 097,82–20 164,05 ^f	
Abatacept in Kombination mit MTX		18 148,81–18 215,04 ^f	

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Tofacitinib	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen (Fragestellung 4)	18 038,30 ^d	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Tofacitinib, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab, Abatacept und Rituximab sind in der Größenordnung plausibel. Für MTX ergeben sich unter Berücksichtigung des jeweiligen Festbetrags und der damit verbundenen Herstellerrabatte höhere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab stellen eine Überschätzung dar.
Tofacitinib in Kombination mit MTX		18 084,67–18 150,90 ^d	
Adalimumab		21 509,29 ^d	
Adalimumab in Kombination mit MTX		21 555,66–21 621,89 ^d	
Etanercept		17 105,90 ^f	
Etanercept in Kombination mit MTX		17 152,27–17 218,50 ^f	
Certolizumab-Pegol		18 903,50 ^f	
Certolizumab-Pegol in Kombination mit MTX		18 949,87–19 016,10 ^f	
Tocilizumab		21 418,13 ^d	
Tocilizumab in Kombination mit MTX		21 464,50–21 530,73 ^d	
Golimumab in Kombination mit MTX		20 097,82–20 164,05 ^f	
Abatacept in Kombination mit MTX		18 148,81–18 215,04 ^f	
Rituximab in Kombination mit MTX		15 783,05–15 849,28 ^g	
<p>a: Angaben des pU b: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: 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 c: im Bericht als cDMARD bezeichnet d: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. e: Der pU weist für Hydroxychloroquin und Chloroquin jeweils die Kosten einer Monotherapie sowie als Kombinationstherapie mit MTX und / oder Sulfasalazin aus. f: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. g: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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 präsentiert.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Tofacitinib sind für die Anwendungsgebiete A und B identisch, weshalb diese hier zusammenfassend dargestellt sind.

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich ausschließlich auf die Fachinformation (FI) zu XELJANZ. Im Folgenden wird auf die jeweiligen Abschnitte der Fachinformation verwiesen, der besseren Lesbarkeit wegen jedoch nicht jedes Mal das Zitat angegeben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 5 mg.

Dosisanpassung

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat nicht erforderlich.

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

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 (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

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

Tabelle 1: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

<i>Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der FI)</i>	
<i>Laborwert (Zellen/mm³)</i>	<i>Empfehlung</i>
<i>ALC größer oder gleich 750</i>	<i>Dosis sollte beibehalten werden.</i>
<i>ALC 500-750</i>	<i>Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die ALC größer als 750 ist. Bei einer ALC über 750 kann die Behandlung mit zweimal täglich 5 mg wieder aufgenommen werden.</i>
<i>ALC unter 500</i>	<i>Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.</i>

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

Tabelle 2: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

<i>Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4)</i>	
<i>Laborwert (Zellen/mm³)</i>	<i>Empfehlung</i>
<i>ANC über 1.000</i>	<i>Dosis sollte beibehalten werden.</i>
<i>ANC 500–1.000</i>	<i>Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die ANC größer als 1.000 ist. Bei einer ANC über 1.000 kann die Behandlung mit zweimal täglich 5 mg wieder aufgenommen werden.</i>
<i>ANC unter 500</i>	<i>Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.</i>

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

Tabelle 3: Niedriger Hämoglobinwert

<i>Niedriger Hämoglobinwert (Abschnitt 4.4 der FI)</i>	
<i>Laborwert (g/dl)</i>	<i>Empfehlung</i>
<i>Hb-Abfall bis 2 g/dl und ein Hb-Wert von 9,0 g/dl oder darüber</i>	<i>Dosis sollte beibehalten werden.</i>
<i>Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl oder Hb-Wert von weniger als 8,0 g/dl (durch Testwiederholung bestätigt)</i>	<i>Die Behandlung sollte unterbrochen werden bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat.</i>

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der FI). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die reduzierte Dosis von einmal täglich 5 mg auch nach der Hämodialyse beibehalten werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der FI). XELJANZ darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

Ältere Patienten

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.

Kinder und Jugendliche

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.

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 (siehe Abschnitt 4.4 der FI)

Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 der FI)

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der FI)

Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen finden sich in der FI.“

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. Pfizer. XELJANZ 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 30.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. 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 15.06.2017 [Epub ahead of print].
5. 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/GBEDo wnloadsT/rheumatische_erkr.pdf?_blob=publicationFile.
6. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Rheuma in Zahlen: betroffene Menschen in Deutschland [online]. 11.2015 [Zugriff: 04.05.2016]. URL: http://dgrh.de/fileadmin/media/Die_DGRH/Presse/Rheuma_in_ZahlenNov2015.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. National Center for Biotechnology Information. PubMed help: Publication Date [DP] [online]. 25.05.2017 [Zugriff: 12.06.2017]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.Publication_Date_DP.
10. European Network for Health Technology Assessment. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness: version 1.1 [online]. 12.2016 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://eunetha.eu/sites/default/files/Guideline_Information_Retrieval_V1-1.pdf.
11. Pfizer. Lantarel Tabletten: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 10.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. Pfizer. An efficacy and safety study evaluating tofacitinib with and without methotrexate compared to adalimumab with methotrexate (ORAL STRATEGY): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.02.2017 [Zugriff: 10.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02187055>.
13. Fransen J, Van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(5 Suppl 39): S93-S99.
14. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European league against rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 954-960.
15. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 3-15.
16. 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.
17. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388(10055): 2023-2038.
18. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology: preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(6): 727-735.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Baricitinib (rheumatoide Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-14 [online]. 29.06.2017 [Zugriff: 10.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 521). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-14_Baricitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
20. Linde L, Sorensen J, Ostergaard M, Horslev-Petersen K, Hetland ML. Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, EQ-15D, EQ-5D, RAQoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35(8): 1528-1537.
21. Egsmose EL, Madsen OR. Interplay between patient global assessment, pain, and fatigue and influence of other clinical disease activity measures in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015; 34(7): 1187-1194.
22. Van Groen MM, Ten Klooster PM, Taal E, Van de Laar MA, Glas CA. Application of the health assessment questionnaire disability index to various rheumatic diseases. *Qual Life Res* 2010; 19(9): 1255-1263.
23. Bruce B, Fries JF. The Stanford health assessment questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 20.

24. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol* 1993; 20(3): 557-560.
25. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy fatigue scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(5): 811-819.
26. Wells G, Li T, Tugwell P. Investigation into the impact of abatacept on sleep quality in patients with rheumatoid arthritis, and the validity of the MOS-sleep questionnaire sleep disturbance scale. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10): 1768-1773.
27. Wolfe F, Michaud K, Li T. Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis: evaluation by medical outcomes study and visual analog sleep scales. *J Rheumatol* 2006; 33(10): 1942-1951.
28. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE Jr. 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.
29. Talamo J, Frater A, Gallivan S, Young A. Use of the short form 36 (SF36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1997; 36(4): 463-469.
30. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(10): 1860-1869.
31. Lubeck DP. Patient-reported outcomes and their role in the assessment of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(2 Suppl 1): 27-38.
32. Zink A. Versorgungsforschung in der Rheumatologie: aktueller Stand. *Z Rheumatol* 2014; 73(2): 115-122.
33. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland: Bevölkerungspyramide [online]. 2015 [Zugriff: 20.12.2016]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2017&a=18,100&v=2&g>.
34. 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.
35. Ziegler S, Huscher D, Karberg K, Krause A, Wassenberg S, Zink A. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997-2007: results from the national database of the German collaborative arthritis centres. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10): 1803-1808.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2016 [Zugriff: 22.12.2016]. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.
40. Albrecht K, Callhoff J, Schneider M, Zink A. High variability in glucocorticoid starting doses in patients with rheumatoid arthritis: observational data from an early arthritis cohort. *Rheumatol Int* 2015; 35(8): 1377-1384.
41. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, Schett G, Schneider M, Zink A. Klinische Remission bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2016; 75(1): 90-96.
42. 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.
43. 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.
44. Robert Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland aktuell: telefonischer Gesundheitssurvey (GEDA). 2012.
45. Biogen. Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 2016. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Sanofi. Arava 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Recordati Pharma. Betadorm-D: Fachinformation [online]. 2013. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. UCB Pharma. Cimzia 200 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.

49. Abbvie. Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Roche Pharma. MabThera i.v.: Fachinformation [online]. 2016. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. Medac. Metex 7,5 mg/10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Bristol-Myers Squibb. ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 2016. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Bristol-Myers Squibb. ORENCIA 250 mg Pulver: Fachinformation [online]. 2016. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. Roche Pharma. RoActemra s.c: Fachinformation [online]. 2016. URL: <http://www.fachinfo.de>.
55. MSD Sharp Dohme. Simponi 50 mg Fertigspritze: Fachinformation [online]. 2016. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Bayer. Resochin Tabletten 250 mg, Resochin junior Tabletten 81 mg: Fachinformation [online]. 07.2016 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. Sanofi. Quensyl: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
58. Pfizer. Azulfidine RA: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
59. GKV-Spitzenverband. Anlage 3: Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen); Teil 7; Preisbildung für sonstige parenterale Lösungen. 2015.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (nur für Gesamtpopulation vorhanden)

Tabelle 31: SUE der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tofacitinib + MTX N = 204	Adalimumab + MTX N = 204
ORAL STANDARD		
Gesamtrate SUE	33 (16,2 ^b)	20 (9,8 ^b)
Anzahl Ereignisse		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 ^b	4 ^b
Infektion lokalisiert	1 (0,5) ^b	0 (0)
Osteomyelitis	1 (0,5) ^b	0 (0)
Kieferabszess	1 (0,5) ^b	0 (0)
Zellulitis	2 (1,0) ^b	0 (0)
infektiöse Cholezystitis	1 (0,5) ^b	0 (0)
Pneumonie	2 (1,0) ^b	0 (0)
Salpingo-Oophoritis	1 (0,5) ^b	0 (0)
Gastroenteritis	1 (0,5) ^b	0 (0)
Herpes zoster	1 (0,5) ^b	0 (0)
Lungneabszess	1 (0,5) ^b	0 (0)
Septischer Schock	1 (0,5) ^b	0 (0)
Zellulitis der Brust	0 (0)	1 (0,5) ^b
Brustdrüsenabszess	0 (0)	1 (0,5) ^b
Erysipel	0 (0)	1 (0,5) ^b
Gallenblasenempyem ^c	0 (0)	1 (0,5) ^b
<p>a: MedDRA-Version 13.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen; für Anzahl Patientinnen und Patienten der PTs sind Mehrfachnennungen möglich</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Die PT-Bezeichnung „Gallbladder emphysema“ aus der Liste der SUE des Studienberichts (Tabelle 50) ist nicht in MedDRA vorhanden. Laut Studienbericht lässt sich der Liste „Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Tabelle 30) jedoch entnehmen, dass es sich vermutlich um den „PT Gallenblasenempyem“ handelt.</p> <p>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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 32: Liste der SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a	Tofacitinib 5 mg + MTX PT ^a	Adalimumab 20 mg + MTX PT ^a
ORAL STANDARD		
Leber- und Gallenerkrankungen	Cholelithiasis	akute Cholezystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Prurigo	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Humerusfraktur	Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft
	Sehnenriss	Oberschenkelfraktur
	Fraktur einer unteren Extremität	Gelenkluxation
	Humerusfraktur	
	Oberschenkelfraktur	
	Tibiafraktur multiple Frakturen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Haematemesis
		Melaena
		Abdominalhernie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Diabetes mellitus	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion lokalisiert	Zellulitis der Brust
	Osteomyelitis	Brustdrüsenabszess
	Kieferabszess	Erysipel
	Zellulitis	Gallenblasenempyem ^b
	infektiöse Cholezystitis	
	Pneumonie	
	Salpingo-Oophoritis	
	Pneumonie	
	Gastroenteritis	
	Herpes zoster	
	Lungneabszess	
	Zellulitis	
	Septischer Schock	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		IgA Nephropathie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Torsion des Eierstocks	
	Erkrankung der Zervix	
	Metrorrhagie	

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Liste der SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a	Tofacitinib 5 mg + MTX PT ^a	Adalimumab 20 mg + MTX PT ^a
Herzerkrankungen	akuter Myokardinfarkt	akuter Myokardinfarkt myokardiale Ischaemie Myokardinfarkt Herzstillstand
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Haarfollikeltumor, gutartig Neubildung der Speicheldruese nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Nierenzellkarzinom mit Metastasen	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehnenerkrankung	Bursitis Spondylolisthesis rheumatoide Arthritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	verzoeagerte Heilung	Brustkorbschmerz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pleuraschmerz chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	Hydrothorax
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Knochenmarksversagen
Endokrine Erkrankungen	Immunthyreoiditis	
<p>a: MedDRA-Version 13.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b: Die PT-Bezeichnung „Gallbladder emphysema“ aus der Liste der SUE des Studienberichts (Tabelle 50) ist nicht in MedDRA vorhanden. Laut Studienbericht lässt sich der Liste „Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Tabelle 30) jedoch entnehmen, dass es sich vermutlich um den „PT Gallenblasenempyem“ handelt.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Anhang B – 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 / dem Berater 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	ja

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.

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 pharmazeutischem 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 pharmazeutischem 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)?