



IQWiG-Berichte – Nr. 1023

**Filgotinib
(rheumatoide Arthritis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-90
Version: 1.0
Stand: 13.01.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.10.2020

Interne Auftragsnummer

A20-90

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jacqueline Detert, Rheumatologisch-immunologische Praxis, Templin

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Nadia Abu Rajab
- Katharina Biester
- Ulrich Grouven
- Simone Johner
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Sonja Schiller

Schlagwörter: Filgotinib, Arthritis – Rheumatoide, Nutzenbewertung, NCT02889796

Keywords: Filgotinib, Arthritis – Rheumatoid, Benefit Assessment, NCT02889796

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
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 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD	15
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
2.4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist	16
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	16
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	16
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	17
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	26
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	29
2.4.2.3 Ergebnisse	30
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	37
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	38
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	40
2.5 Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs	42
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	42
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	42

2.5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
2.6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	42
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	45
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	45
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	45
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	45
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	46
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	53
3.2.1	Behandlungsdauer	54
3.2.2	Verbrauch	54
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	55
3.2.6	Versorgungsanteile	56
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	57
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	57
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	59
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	60
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
5	Literatur	64
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		68
Anhang B – Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, ergänzende Darstellung.....		73
Anhang C – Bewertung des vom pU vorgelegten Responsekriteriums von 15 Punkten für den Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) des SF-36		74
Anhang D – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Filgotinib	4
Tabelle 3: Filgotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Filgotinib	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX.....	18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX.....	19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX.....	23
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX.....	25
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	27
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX.....	29
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	31
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX.....	33
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	39
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.....	40
Tabelle 16: Filgotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
Tabelle 17: Filgotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	58
Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	59
Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	60
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	68
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	70
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	71

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität –
ergänzende Darstellung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs.
Adalimumab + MTX 73

Tabelle 24: Anzahl Items pro Domäne und Gewichtung der Domänen in den Component
Summaries PCS und MCS..... 75

Tabelle 25: Minima und Maxima des PCS und MCS des SF-36 in verschiedenen
Szenarien..... 75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
bDMARD	Biologic DMARD (biotechnologisch hergestelltes DMARD)
CCP	Cyclic citrullinated Peptide (zyklisches citrulliniertes Peptid)
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CrCl	Creatinine Clearance (Kreatinin-Clearance)
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Conventional synthetic DMARD (konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD)
DAS	Disease Activity Score
DAS 28	DAS basierend auf 28 Gelenken
DMARD	Disease-modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MTX	Methotrexat
NRI	Non-Responder Imputation
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tsDMARD	Targeted synthetic DMARD (zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD)
UE	unerwünschtes Ereignis

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 Filgotinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2020 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<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
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Filgotinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 3 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Filgotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis		
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs ^c , inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs ^c , sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patientinnen und Patienten für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie ^e .
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>e. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 konventionellen synthetisch hergestellten DMARD (csDMARD)
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist
- Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

Die Fragestellungen 1, 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen den Patientengruppen a, b und c in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ohne dabei die Option Infliximab zu berücksichtigen. Dies hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz.

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.

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Filgotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 besteht aus der RCT FINCH 1, in der Filgotinib + MTX mit Adalimumab + MTX verglichen wurde. Die Studie ist ausschließlich dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Filgotinib für die Kombinationstherapie mit MTX abzuleiten.

Die Studie FINCH 1 ist eine 4-armige, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Filgotinib in 2 Dosierungen mit Adalimumab und Placebo, jeweils in Kombination mit MTX. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer

aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben. Die Patientinnen und Patienten mussten seit ≥ 12 Wochen eine kontinuierliche Behandlung mit MTX in stabiler Dosierung erhalten haben und diese Dosierung als Begleitbehandlung während der Studie fortführen.

Insgesamt wurden 1759 Patientinnen und Patienten auf die 4 Behandlungsarme Filgotinib 200 mg + MTX (N = 477), Filgotinib 100 mg + MTX (N = 480), Adalimumab + MTX (N = 325) und Placebo + MTX (N = 477) randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist neben dem Vergleichsarm Adalimumab + MTX der Studienarm Filgotinib 200 mg + MTX relevant.

Die Behandlung mit Filgotinib und Adalimumab erfolgte für den Großteil der Patientinnen und Patienten gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Für einen unbekanntem Anteil an Patientinnen und Patienten erfolgte die Behandlung im Studienarm Filgotinib 200 mg jedoch nicht zulassungskonform (Begleitbehandlung mit weiterem csDMARD, keine Dosisanpassung für Patientinnen und Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder im Alter von > 75 Jahren).

Die geplante doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase betrug 52 Wochen. Nach Studienende konnten die Patientinnen und Patienten der Filgotinib-Studienarme ihre Therapie in einer offenen Langzeit-Extensionsstudie fortführen.

Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der ACR-Kriterien um 20 % zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

In der Studie FINCH 1 erfolgten zu prädefinierten Zeitpunkten zu Woche 14 und ab Woche 30 Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Die Patientinnen und Patienten wurden nach lokalem Behandlungsstandard und der Entscheidung des Prüfarztes weiterbehandelt. Die Studienvisiten und Untersuchungen sollten bis zum Studienende weitergeführt werden.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der finalen Analyse der Studie FINCH 1 (Woche 52). Zu diesem Zeitpunkt wurden noch 83,8 % der Patientinnen und Patienten mit Filgotinib 200 mg + MTX bzw. 81,8 % mit Adalimumab + MTX behandelt.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie FINCH 1 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Kategorien Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, zu den Morbiditätspunkten druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke als niedrig und für die Ergebnisse zu allen weiteren Morbiditätspunkten als hoch eingestuft. Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist ein

hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die wegen fehlender Werte oder aufgrund von Abbruch der Studienmedikation als Non-Responder gewertet wurden.

Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie FINCH 1 nicht zulassungskonform behandelt wurden. Diese Unsicherheiten führen insgesamt zu einer reduzierten Aussagesicherheit. Daher können auf Basis der in der Studie FINCH 1 gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Klinische Remission (CDAI)

Für den Endpunkt klinische Remission zeigt sich auf Basis des $CDAI \leq 2,8$ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX. Dieser Effekt wird allerdings bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien nicht bestätigt. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI)

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich auf Basis des $CDAI \leq 10$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke

Für die Endpunkte druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX. Das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) der mittleren Veränderung schließt jeweils einen Unterschied von < 1 Gelenk ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Schmerz (visuelle Analogskala [VAS]), patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS), Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D VAS])

Für die Endpunkte Schmerz (VAS), patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich auf Basis der Responderanalysen mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI]) und Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT-Fatigue])

Für die Endpunkte körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) und Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich auf Basis der Responderanalysen mit einer Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte bzw. $\geq 7,8$ Punkte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey – körperlicher und psychischer Summenscore

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich auf Basis der stetigen Analysen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen UEs, Infektionen, schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen und schwerwiegende Infektionen zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Filgotinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, ausschließlich ein positiver Effekt von Filgotinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX (Endpunkt klinische Remission). Diesem positiven Effekt stehen keine negativen Effekte gegenüber.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist und die eine normale Nierenfunktion bzw. leichte Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl [Kreatinin-Clearance]} \geq 60 \text{ ml/min}$) haben, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine Monotherapie mit Filgotinib infrage kommt, liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib + MTX im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Filgotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis		
Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs ^c , inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs ^c , sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)	Kombination mit MTX: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^e
		Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt.
Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie ^f .	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>e. Der Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. leichter Nierenfunktionsstörung (CrCl \geq 60 ml/min).</p> <p>f. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; CrCl: Kreatinin-Clearance; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>		

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 Filgotinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 3 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Filgotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis		
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs ^c , inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs ^c , sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	Patientinnen und Patienten für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie ^e .
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>e. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 konventionellen synthetisch hergestellten DMARD (csDMARD)
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist
- Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

Die Fragestellungen 1, 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen den Patientengruppen a, b und c in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Mit dem Beschluss zu Upadacitinib (16.07.2020) hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellungen 2 und 3 um Infliximab als weiteren TNF- α -Inhibitor erweitert. Der pU folgt der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ohne eine Auswahl zu treffen. Die fehlende Berücksichtigung von Infliximab hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da dies die Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools nicht infrage stellt.

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 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Filgotinib (Stand zum 03.08.2020)
- bibliografische Recherche zu Filgotinib (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Filgotinib (letzte Suche am 05.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Filgotinib (letzte Suche am 05.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Filgotinib (letzte Suche am 20.10.2020)

Der pU hat keine Studie zur Fragestellung 1 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Filgotinib (Stand zum 03.08.2020)
- bibliografische Recherche zu Filgotinib (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Filgotinib (letzte Suche am 05.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Filgotinib (letzte Suche am 05.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Filgotinib (letzte Suche am 20.10.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
GS-US-417-0301 (FINCH 1 ^c)	ja	ja	nein	nein ^d	ja [3,4]	nein

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Filgotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 besteht aus der RCT FINCH 1 und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. In der Studie wurde Filgotinib + MTX mit Adalimumab + MTX

verglichen. Die Studie FINCH 1 ist ausschließlich dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Filgotinib für die Kombinationstherapie mit MTX abzuleiten.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
FINCH 1	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis ^b , <ul style="list-style-type: none"> ▪ die auf MTX nicht ausreichend ansprechen ▪ mit kontinuierlicher Einnahme von MTX ≥ 12 Wochen und in stabiler Dosierung ≥ 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation (7,5–25 mg wöchentlich) 	Filgotinib 200 mg + MTX (N = 477) Filgotinib 100 mg + MTX (N = 480) ^{c, d} Adalimumab + MTX (N = 325) Placebo + MTX (N = 477) ^{d, e}	Screening: k. A. Behandlung: 52 Wochen ^f Beobachtung: 30 Tage ^g	303 Zentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, Deutschland, Hongkong, Indien, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Polen, Republik Korea, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Südafrika, Spanien, Taiwan, Tschechien, Thailand, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 08/2016–06/2019 Datenschnitt Woche 24: 08.10.2018 Datenschnitt Woche 52: 20.06.2019	primär: ACR20 zu Woche 12 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<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. diagnostiziert gemäß ACR- / EULAR-Klassifikationskriterien 2010 mit ACR-Klasse I bis III</p> <p>c. Diese Dosierung ist für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis < 60 ml/min) zugelassen. In der Studie FINCH 1 wurden nur sehr wenige Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung eingeschlossen (siehe auch Abschnitt 2.4.3.2).</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Ab Woche 24 wurden alle Patientinnen und Patienten im Placeboarm zu einer der 2 Filgotinib-Dosierungen rerandomisiert.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die zu Woche 14 bzw. ab Woche 30 für 2 aufeinanderfolgende Visiten keine Verbesserung um ≥ 20 % im Vergleich zu Baseline in SJC und TJC erreicht haben, sollten die Studienbehandlung abbrechen und eine Standardtherapie nach Entscheidung des Prüfarztes erhalten. Die Studienvisiten und Bewertungen sollten gemäß Protokoll weitergeführt werden.</p> <p>g. Nachbeobachtung der UEs; Patientinnen und Patienten der Behandlungsarme mit Filgotinib, die die Studienmedikation nicht abgebrochen haben und ein hinreichendes Ansprechen zeigten, hatten die Möglichkeit im Anschluss an einer Langzeit-Extensionsstudie teilzunehmen.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; ACR 20: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %; CrCl: Kreatinin-Clearance; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl schmerzhafter Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Intervention	Vergleich
FINCH 1	Filgotinib 200 mg/Tag, oral + jeweils Placebo entsprechend den anderen Behandlungsarmen	Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen
<p>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX: Fortführung der seit ≥ 12 Wochen bestehenden oralen Therapie, davon ≥ 4 Wochen in stabiler Dosis (7,5–25 mg pro Woche) vor der 1. Gabe der Studienmedikation; bei Unverträglichkeit von höheren Dosierungen: stabile Dosis von $< 7,5$ mg/Woche ▪ Folsäure-Supplementierung (≥ 5 mg/Woche oder gemäß lokaler klinischen Praxis) ▪ Hydroxychloroquin ≤ 400 mg/Tag oder Chloroquin ≤ 250 mg/Tag erlaubt, wenn die Dosierung seit ≥ 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation stabil war ▪ NSARs in stabiler Dosis ≥ 2 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation ▪ orale Kortikosteroide (Prednison ≤ 10 mg/Tag oder Äquivalent) oder in stabiler Dosis > 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ JAK-Inhibitoren ▪ bDMARDs mit unzureichendem Ansprechen oder Behandlungsdauer ≥ 3 Monate^a ▪ Adalimumab ▪ Rituximab ▪ Leflunomid^b ▪ Hydroxychloroquin oder Chloroquin bei Absetzen < 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation, Sulfasalazin^c ▪ alkylierende Wirkstoffe wie Chlorambucil oder Cyclophosphamid ▪ Lebendimpfstoffe^d ▪ chirurgische Behandlung der RA (einschließlich Synovektomie oder Endoprotetik in > 4 Gelenken) ▪ derzeitige Therapie für chronische Infektionen ▪ i. a. oder parenterale Kortikosteroide^e ▪ weitere Wirkstoffe wie Cyclosporin, andere Calcineurinhemmer, Goldtherapie, Mycophenolat Mofetil oder Azathioprin^c 		
<p>a. Eine Behandlung < 3 Monate, bei maximal 20 % der Gesamtstudienpopulation war erlaubt. b. ≤ 8 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation oder bei Auswaschen mit Cholestyramin < 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation c. innerhalb von 4 Wochen nach der 1. Visite d. ≤ 30 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation oder als geplante Behandlung während der Studie e. innerhalb von 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation</p> <p>bDMARD; biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i. a.: intraartikulär; JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RA: rheumatoide Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan</p>		

Die Studie FINCH 1 ist eine 4-armige, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Filgotinib in 2 Dosierungen mit Adalimumab und Placebo, jeweils in Kombination mit MTX.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben. Die Diagnose der rheumatoiden Arthritis musste gemäß den American-

College-of-Rheumatology(ACR)- / European-League-Against-Rheumatism (EULAR)-Klassifikationskriterien von 2010 erfolgt sein [5] und ACR-Klasse I bis III entsprechen. Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneinschluss außerdem folgende Kriterien erfüllen:

- ≥ 6 geschwollene und ≥ 6 druckschmerzhaft Gelenke, basierend auf der Bewertung von 66 bzw. 68 Gelenken
- entweder ≥ 1 dokumentierte Gelenkerosion und ein positiver Test auf Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCPs) oder ein positiver Rheumafaktor-Test, oder ≥ 3 dokumentierte Gelenkerosionen, wenn beide Tests negativ sind oder ein C-reaktives-Protein(CRP)-Wert von ≥ 6 mg/l

Die Patientinnen und Patienten mussten vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation seit ≥ 12 Wochen eine kontinuierliche Behandlung mit MTX erhalten haben, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation in einer stabilen Dosierung verabreicht wurde. Diese Dosierung wurde als Begleitbehandlung während der Studie fortgeführt.

Insgesamt wurden 1759 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:3:2:3 auf die 4 Behandlungsarme Filgotinib 200 mg + MTX (N = 477), Filgotinib 100 mg + MTX (N = 480), Adalimumab + MTX (N = 325) und Placebo + MTX (N = 477) randomisiert. Die Merkmale Region, vorherige Therapie mit bDMARD (ja / nein) und das Vorliegen von Rheumafaktor oder Anti-CCP-Antikörpern dienten dabei zur Stratifizierung.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist neben dem Vergleichsarm Adalimumab + MTX der Studienarm Filgotinib 200 mg + MTX relevant, da es sich hierbei um die zugelassene Dosierung für Filgotinib handelt. Davon ausgenommen ist die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung, für die eine Dosierung von 100 mg Filgotinib zugelassen wurde. Letztere ist ebenfalls als Anfangsdosis für Patientinnen und Patienten > 75 Jahre vorgesehen. Die nachfolgende Beschreibung bezieht sich ausschließlich auf die Studienarme Filgotinib 200 mg + MTX und Adalimumab + MTX, da in die Studie mehrheitlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die 200 mg Filgotinib die zugelassene Dosierung ist.

Die Behandlung mit Filgotinib und Adalimumab erfolgte für den Großteil der Patientinnen und Patienten gemäß den Vorgaben der Fachinformationen [6,7] (siehe dazu auch Abschnitt zu Limitationen der Studie).

Die geplante doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase betrug 52 Wochen. Nach Studienende konnten die Patientinnen und Patienten der Filgotinib-Studienarme ihre Therapie in einer offenen Langzeit-Extensionsstudie fortführen.

Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der ACR-Kriterien um 20 % zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo.

Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

In der Studie FINCH 1 erfolgten zu prädefinierten Zeitpunkten Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Zu Woche 14, sollten Patientinnen und Patienten mit < 20 % Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Behandlungsbeginn die Studienbehandlung abbrechen. Sie wurden nach lokalem Behandlungsstandard und der Entscheidung des Prüfarztes weiterbehandelt. Die Studienvisiten und Untersuchungen sollten gemäß Protokoll bis zum Studienende weitergeführt werden. Dieselben Maßnahmen galten für Patientinnen und Patienten, die ab Woche 30 an 2 aufeinanderfolgenden Visiten < 20 % Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Behandlungsbeginn erreichten. Es ist dabei unklar, ob die Zählung basierend auf der Bewertung von 66 geschwollenen und 68 druckschmerzhaften oder jeweils 28 Gelenken beruht. Modul 4A des Dossiers enthält keine Angaben zur Art der Therapie mit der die Patientinnen und Patienten nach Abbruch der Studienmedikation weiterbehandelt wurden.

Für die Studie FINCH 1 liegen Auswertungen zu Woche 12, Woche 24 und Woche 52 vor. Für die vom pU vorgelegten Endpunkte zieht er die finalen Analysen zu Woche 52 heran. Zu diesem Zeitpunkt wurden noch 83,8 % der Patientinnen und Patienten mit Filgotinib 200 mg + MTX bzw. 81,8 % mit Adalimumab + MTX behandelt. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert entsprechend des Vorgehens des pU auf der finalen Analyse zu Woche 52.

Patientinnen und Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis < 60 ml/min) ist eine Dosis von 100 mg Filgotinib 1-mal täglich zugelassen [6]. Solch eine Dosisreduktion war im Studienarm Filgotinib 200 mg für diese Patientinnen und Patienten nicht vorgesehen, im Studienarm Filgotinib 100 mg + MTX erfolgte die Behandlung dieser Patientengruppe entsprechend zulassungskonform. Allerdings ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer solchen Nierenfunktionsstörung nur sehr klein (n = 23 im Filgotinib 100 mg + MTX-Arm, n = 12 im Adalimumab + MTX-Arm). Der pU legt deskriptive Analysen zu dieser Teilpopulation im Anhang von Modul 4A vor, bereitet die Daten aber nicht auf. Er legt weder Effektschätzungen noch Konfidenzintervalle zu den Auswertungen vor und bezieht diese Daten nicht in die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet ein (siehe auch Abschnitt 2.4.3.2). Diese Daten sind daher auch nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Limitationen der Studie

Für einen insgesamt unbekanntem Anteil an Patientinnen und Patienten erfolgte die Behandlung im Studienarm Filgotinib 200 mg + MTX nicht zulassungskonform:

- Kombination von Filgotinib mit MTX und weiteren csDMARDs: Gemäß Einschlusskriterien war während der Studie eine Begleitbehandlung mit den csDMARDs Hydroxychloroquin ≤ 400 mg/Tag oder Chloroquin ≤ 250 mg/Tag erlaubt, wenn diese seit ≥ 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation in einer stabilen Dosierung verabreicht worden war. Eine Begleitbehandlung mit weiteren csDMARDs zusätzlich zu MTX entspricht allerdings nicht den Vorgaben der Fachinformation von Filgotinib [6] bzw. Adalimumab [7]. Der pU macht in Modul 4A keine Angaben dazu, wie viele der Patientinnen und Patienten in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen eine solche zusätzliche Begleitbehandlung erhalten haben.

Im Anhang von Modul 4A stellt der pU Patientencharakteristika einer kleinen Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung aus der Studie FINCH 1 für die Behandlungsarme Filgotinib 100 mg und Adalimumab, jeweils in Kombination mit MTX, dar (siehe oben). Aus diesen Angaben geht hervor, dass in dieser Population der Anteil Patientinnen und Patienten mit einer zusätzlichen Behandlung mit (Hydroxy)Chloroquin < 20 % ist. Auch wenn dieser Rückschluss nur auf einer kleinen Patientenzahl beruht, wird aufgrund der Randomisierung davon ausgegangen, dass der Anteil Patientinnen und Patienten in der für die Nutzenbewertung betrachteten Studienpopulation in ähnlicher Größenordnung liegt.

- Alter > 75 Jahre: Die laut Fachinformation zu Filgotinib zugelassene Anfangsdosis für Patientinnen und Patienten > 75 Jahre von 100 mg täglich wurde nicht berücksichtigt. Zwar liegen in Modul 4A keine Angaben dazu vor, auf wie viele Patientinnen und Patienten dies zutrifft, allerdings lässt sich auf Basis der vorliegenden Angaben zum Alter der Patientinnen und Patienten abschätzen, dass der Anteil der > 75 -Jährigen bei < 5 % liegt.
- mittelschwere oder schwere Nierenfunktionsstörung: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis < 60 ml/min), die auf den Behandlungsarm Filgotinib 200 mg + MTX randomisiert waren, wurden nicht mit der in der Fachinformation zugelassenen Filgotinib-Dosis von 100 mg behandelt. Hierzu liegt in Modul 4A die Angabe vor, dass im Adalimumab-Arm 3,7 % der Patientinnen und Patienten solch eine Nierenfunktionsstörung hatten.

Der pU basiert die Ableitung des Zusatznutzens nicht auf einem Zuschnitt auf die relevante Teilpopulation für Fragestellung 2, sondern auf der Gesamtpopulation der Studie FINCH 1. Es ist unklar, in welchem Anteil nicht zulassungskonform behandelte Patientinnen und Patienten insgesamt in der Studienpopulation enthalten sind und ob der Anteil > 20 % der Studienpopulation ausmacht. Diese Unsicherheit führt nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung. Es wird davon ausgegangen, dass auf Basis dieser Studie Aussagen zum Zusatznutzen für Filgotinib (in der Kombination mit MTX) abgeleitet werden können. Die Unsicherheit wird in der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Filgotinib + MTX N ^a = 477	Adalimumab + MTX N ^a = 325
FINCH 1		
Alter [Jahre], MW (SD)	52 (13)	53 (13)
Geschlecht [w / m], %	80 / 20	82 / 18
Region, n (%)		
Gruppe A ^b	108 (23)	73 (23)
Gruppe B ^c	259 (55)	175 (54)
Gruppe C ^d	48 (10)	35 (11)
Gruppe D ^e	20 (4)	14 (4)
Gruppe E ^f	40 (8)	28 (9)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	7,3 (7,4)	8,0 (7,4)
Rheumafaktor, n (%)		
ja	352 (74)	241 (74)
nein	123 (26)	84 (26)
Anti-CCP, n (%)		
ja	380 (80)	253 (78)
nein	95 (20)	70 (22)
fehlend	0 (0)	2 (1)
DAS 28 (CRP), (Krankheitsaktivität zu Studienbeginn), MW (SD)	5,8 (0,9)	5,7 (0,9)
DAS 28 (CRP), (Krankheitsaktivität zu Studienbeginn), n (%)		
≤ 5,1	106 (22)	74 (23)
> 5,1	369 (78)	251 (77)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^g , MW (SD)	15 (6,4)	15 (6,3)
Anzahl geschwollener Gelenke ^g , MW (SD)	11 (5,2)	11 (5,0)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,59 (0,6)	1,59 (0,6)
bDMARDs – Vorbehandlung, n (%)		
ja	17 (4)	8 (3)
nein	458 (96)	317 (98)
Glukokortikoidtherapie zu Therapiebeginn		
ja	229 (48)	140 (43)
Dosis [mg/Woche], MW (SD)	6,2 (3,4) ^h	5,9 (2,2)
nein	246 (52)	185 (57)
Therapieabbruch, n (%)	77 (16,2) ⁱ	59 (18,2) ⁱ
Studienabbruch, n (%)	51 (10,7) ⁱ	44 (13,5) ⁱ

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Filgotinib + MTX N ^a = 477	Adalimumab + MTX N ^a = 325
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. USA, Südafrika, Republik Korea, Spanien, Deutschland, Neuseeland, Großbritannien, Kanada, Israel, Belgien, Italien, Niederlande, Australien und Irland c. Polen, Ukraine, Indien, Russland, Ungarn, Bulgarien, Tschechien, Rumänien, Serbien und Slowakei d. Mexiko und Argentinien e. Taiwan, Thailand und Hongkong f. Japan g. basierend auf 28 Gelenken h. keine Angabe für 2 Patientinnen und Patienten i. eigene Berechnung CCP: citrullinierte Peptide; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika zwischen den beiden Armen der Studie FINCH 1 sind hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 52 bzw. 53 Jahre alt und mit etwa 80 % überwiegend Frauen. Gut 3 Viertel der Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn eine hohe Krankheitsaktivität (definiert als DAS 28 [CRP] > 5,1) auf. Bei bis zu 80 % der Patientinnen und Patienten lagen ungünstige Prognosefaktoren, wie ein positiver Rheumafaktor- oder Anti-CCP-Antikörper-Status vor. Eine Vorbehandlung mit bDMARDs für < 3 Monate hatten weniger als 5 % der Studienpopulation erhalten. Die überwiegende Mehrheit der Studienpopulation entspricht damit der für diese Fragestellung relevanten Population der erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist. Einschränkungen hinsichtlich der relevanten Studienpopulation, die sich durch die Vorgaben der Fachinformation zu Filgotinib ergeben, sind oben im Abschnitt zu Limitationen der Studie beschrieben.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
FINCH 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie FINCH 1 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4A, dass davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse der Studie FINCH 1 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Der pU begründet dies unter anderem damit, dass die Studienpopulation der Studie FINCH 1 zu knapp 70 % aus weißen Patientinnen und Patienten bestünde. Aufgrund der Strukturähnlichkeit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter, zwischen den Studienteilnehmern und der Zielpopulation im Anwendungsgebiet geht der pU davon aus, dass die in der Studie FINCH 1 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten. Zudem hätten die durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie FINCH 1 keine Effektmodifikation durch den Faktor geografische Region ergeben.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - klinische Remission
 - niedrige Krankheitsaktivität
 - druckschmerzhaft Gelenke
 - geschwollene Gelenke
 - Schmerz (erhoben über eine visuelle Analogskala [VAS])
 - patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (erhoben über eine VAS)
 - körperlicher Funktionsstatus (erhoben über den Health Assessment Questionnaire – Disability Index [HAQ-DI])
 - Fatigue (erhoben über den Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT-Fatigue])
 - Gesundheitszustand (erhoben über die VAS des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben über den körperlichen und psychischen Summenscore des Short Form-36 Health Survey
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen (Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, UEs)
 - schwerwiegende Infektionen (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, SUEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität	Klinische Remission (CDAI \leq 2,8) ^a	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI \leq 10) ^b	Druckschmerzhafte Gelenke ^c	Geschwollene Gelenke ^c	Schmerz (VAS)	Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen (SOC, UE) ^d	Schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE) ^d
FINCH 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. ergänzende Darstellung: SDAI \leq 3,3 und boolesche Definition, siehe Anhang B b. ergänzende Darstellung SDAI \leq 11 und DAS 28 (CRP) \leq 3,2, siehe Anhang B c. basierend auf 28 Gelenken d. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs. CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala															

Morbidität – Klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität

Die Beurteilung der Endpunkte klinische Remission bzw. niedrige Krankheitsaktivität erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung auf Grundlage des CDAI. Die Berechnung der klinischen Remission / niedrigen Krankheitsaktivität auf Basis des CDAI beinhaltet im Gegensatz zu den anderen vom pU vorgelegten Definitionen (SDAI bzw. boolesche Definition) keine Erhebung von Entzündungsparametern. Dies ermöglicht eine faire Beurteilung von Wirkstoffen, die verstärkt auf eine Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, im Vergleich zu solchen, die dies nicht tun. Gemäß aktueller Leitlinie der EULAR wird für JAK-Inhibitoren explizit empfohlen, deren direkte Einflüsse auf Entzündungsparameter bei der Wahl des geeigneten Instruments zur Erhebung der Krankheitsaktivität zu berücksichtigen [8].

Tatsächlich zeigen sich in der Studie FINCH 1 für die Operationalisierung der niedrigen Krankheitsaktivität mittels des SDAI im Vergleich zum CDAI diskrepante Ergebnisse. Dies könnte auf die Entzündungskomponente im SDAI zurückzuführen sein. Die Ergebnisdarstellung

der Operationalisierungen SDAI und boolesche Definition erfolgen ergänzend in Anhang B des Berichtes zusammen mit der Darstellung der Operationalisierung DAS 28.

Morbidität – Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität präsentiert der pU in Modul 4A jeweils mehrere Operationalisierungen bzw. Auswertungsarten:

- Für die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Fatigue (FACIT-Fatigue) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) zieht der pU Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte (HAQ-DI), ≥ 4 Punkte (FACIT-Fatigue) bzw. um ≥ 5 Punkte (SF-36) heran.
- Für die Endpunkte patientenberichtete Krankheitsaktivität, Schmerz und Gesundheitszustand (EQ-5D), die alle über eine VAS erhoben werden, zieht der pU stetige Analysen auf Basis eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM-Modell) zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Solche stetigen Analysen stellt er außerdem ergänzend für alle weiteren Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.
- In Anlehnung an den Entwurf zu den Methoden des IQWiG stellt der pU zu allen patientenberichteten Endpunkten zusätzlich im Anhang des Modul 4A Analysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite dar, zieht diese aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran (Dies sind: HAQ-DI: 0,45 Punkte, FACIT-Fatigue: 7,8 Punkte; VAS-basierte Endpunkte und SF-36: 15 mm bzw. 15 Punkte).

Die vom pU herangezogenen Responderanalysen zum HAQ-DI, FACIT-Fatigue und SF-36 (oben genannt unter 1. Spiegelstrich) werden für die Dossierbewertung nicht berücksichtigt. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [9] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prä-definiert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen. Das ist bei den vorgelegten Responsekriterien nicht der Fall. Alternativ können post hoc durchgeführte Analysen mit genau 15 % der Skalenspannweite vorgelegt werden. Da der pU für alle Endpunkte zur Symptomatik diese Analysen zur Verfügung stellt (siehe oben 3. Spiegelstrich), werden diese für die Bewertung herangezogen.

Das Responsekriterium in den Post-hoc-Analysen des pU zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36, stellt entgegen den Angaben des pU jedoch keine 15 % der Skalenspannweite dar (zur Bewertung siehe Anhang C). Diese Analysen werden deshalb nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Bewertung werden für den SF-36 mangels geeigneter Responderanalysen die stetigen Analysen zur Nutzenbewertung herangezogen.

Die vom pU zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Responderanalysen sind in Anhang B ergänzend dargestellt.

Nachbeobachtung

Der pU beschreibt in Modul 4A, dass alle Endpunkte auch über den Zeitpunkt der Therapiebeendigung hinaus nachbeobachtet wurden. Dies ist sachgerecht. Trotz dieser längeren Nachbeobachtung wurden in den vom pU in Modul 4A vorgelegten Analysen Erhebungen nur bis zum Abbruch der Studienmedikation berücksichtigt. Werte nach Abbruch der Studienmedikation wurden ebenso wie fehlende Werte in Responderanalysen für binäre Endpunkte mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt. Für MMRM-Analysen stetiger Endpunkte wurden Werte nach Abbruch der Studienmedikation als fehlend gesetzt. Der pU legt keine Analysen vor, in die alle erhobenen Beobachtungen (also auch solche nach Abbruch der Studienmedikation) eingehen. Der Anteil von < 20 % der Patientinnen und Patienten, der die Therapie vorzeitig beendet hat, wird im Verzerrungspotenzial berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität	Klinische Remission (CDAI ≤ 2,8) ^a		Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) ^b		Druckschmerzhafte Gelenke ^c	Geschwollene Gelenke ^c	Schmerz (VAS)	Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen (SOC, UE) ^d
FINCH 1	N	N	H ^e	H ^e	N	N	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	N	N	N	N	N	N

a. ergänzende Darstellung: SDAI ≤ 3,3 und boolesche Definition, siehe Anhang B
 b. ergänzende Darstellung: SDAI ≤ 11 und DAS 28 (CRP) ≤ 3,2, siehe Anhang B
 c. basierend auf 28 Gelenken
 d. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs
 e. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die wegen fehlender Werte oder aufgrund von Abbruch der Studienmedikation als Non-Responder gewertet wurden

CAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS 28: Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; H: hoch; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Kategorien Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen und für die Morbiditätsendpunkte druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten, abgesehen von den beiden oben genannten Endpunkten zu den Gelenken, wird das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pU als hoch eingestuft. Grund dafür ist ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die wegen fehlender Werte oder aufgrund von Abbruch der Studienmedikation als Non-Responder (> 10 % in beiden Studienarmen) gewertet wurden. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen werden für die vorliegende Bewertung neben der primären Analyse, in der Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten bzw. nach Abbruch der Studienmedikation als Non-Responder ersetzt wurden, Sensitivitätsanalysen (eigene Berechnungen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien nach Higgins 2008 [10]) durchgeführt, um die Robustheit der geschätzten Effekte zu überprüfen.

Aussagesicherheit

Wie in Abschnitt 2.4.1.2 beschrieben, ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie FINCH 1 nicht zulassungskonform behandelt wurden. Der pU macht hierzu in Modul 4A keine Angaben. Diese Unsicherheiten führen insgesamt zu einer reduzierten Aussagesicherheit. Daher können auf Basis der in der Studie FINCH 1 gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Filgotinib + MTX mit Adalimumab + MTX bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, zusammen.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang A dargestellt. Ergebnisse zu weiteren Operationalisierungen der klinischen Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität ($SDAI \leq 3,3$, booleschen Definition, $SDAI \leq 11$ und $DAS 28 (CRP) \leq 3,2$), sind ebenso wie die vom pU in seiner Nutzenbewertung berücksichtigten Responderanalysen zum körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI), zur Fatigue (FACIT-Fatigue) und zum SF-36 in Anhang B ergänzend dargestellt.

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

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Ersetzungsstrategie	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
FINCH 1					
Mortalität					
Gesamtmortalität	475	3 (0,6)	325	1 (0,3)	2,05 [0,21; 19,65]; 0,53
Morbidität					
klinische Remission (CDAI ≤ 2,8)	475	140 (29,5)	325	74 (22,8)	1,29 [1,02; 1,64]; 0,035 ^{a, b}
Sensitivitätsanalysen:					
NRI mit Varianzkorrektur	475	140 (29,5)	325	74 (22,8)	1,29 [0,99; 1,69]; 0,060 ^{c, d}
ACA ^e	399	140 (35,1)	265	74 (27,9)	1,26 [0,99; 1,59]; 0,057 ^c
ICA-pc mit Varianzkorrektur ^f	475	– (33,9)	325	– (27,9)	1,22 [0,96; 1,54]; 0,107 ^{c, d}
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	475	318 (66,9)	325	199 (61,2)	1,09 [0,98; 1,21]; 0,11 ^{a, b}
Schmerz (VAS) ^g	475	329 (69,3)	325	217 (66,8)	1,03 [0,94; 1,14]; 0,48 ^{a, b}
patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) ^g	475	348 (73,3)	325	223 (68,6)	1,06 [0,97; 1,16]; 0,22 ^{a, b}
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^h	475	305 (64,2)	325	183 (56,3)	1,12 [1,00; 1,25]; 0,054 ^{a, b}
Fatigue (FACIT-Fatigue) ⁱ	475	239 (50,3)	325	156 (48,0)	1,04 [0,90; 1,20]; 0,62 ^{a, b}
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g	475	254 (53,5)	325	167 (51,4)	1,02 [0,89; 1,17]; 0,75 ^{a, b}
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	475	352 (74,1)	325	239 (73,5)	–
SUEs	475	35 (7,4)	325	22 (6,8)	1,09 [0,65; 1,82]; 0,75
Abbruch wegen UEs	475	26 (5,5)	325	18 (5,5)	0,99 [0,55; 1,77]; 0,97
Infektionen (SOC, UE)	475	206 (43,4)	325	129 (39,7)	1,09 [0,92; 1,29]; 0,30
schwerwiegende Infektionen (SOC, UE)	475	13 (2,7)	325	10 (3,1)	0,89 [0,39; 2,00]; 0,78

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Ersetzungsstrategie	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Effektschätzung basierend auf einem verallgemeinerten linearen Modell (GLM) mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren b. Ersetzungsstrategie NRI: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten bzw. nach Abbruch der Studienmedikation werden als Non-Responder bewertet c. eigene Berechnung, asymptotisch d. eigene Berechnung, Varianzschätzung gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [10]) e. Auswertung beruht ausschließlich auf vollständig beobachteten Patientinnen und Patienten f. In beiden Behandlungsgruppen werden die fehlenden Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. g. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 mm bzw. Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) h. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) i. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) ACA: Available-Case-Analyse; CDAI: Clinical Disease Activity Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ICA-pc: Imputed-Case-Analyse gemäß Risiko in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Filgotinib + MTX			Adalimumab + MTX			Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD)	
FINCH 1							
Morbidity							
druckschmerzhafte Gelenke ^c	400	11 (5,2)	-10 (5,1)	265	11 (5,0)	-10 (4,7)	0 [-1; 0]; 0,013
geschwollene Gelenke ^c	400	15 (6,4)	-13 (6,0)	265	15 (6,3)	-12 (5,8)	-1 [-1; 0]; 0,014
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 ^d							
körperlicher Summenscore	399	33,4 (7,17)	12,0 (8,73)	265	32,8 (7,74)	12,4 (9,21)	0,1 [-1,0; 1,3]; 0,81
psychischer Summenscore	399	43,9 (10,44)	6,7 (10,53)	265	44,1 (10,44)	6,7 (9,90)	0,2 [-1,1; 1,5]; 0,79
körperliche Funktionsfähigkeit	399	34,4 (22,77)	31,1 (26,54)	265	34,2 (23,80)	32,1 (25,59)	-0,3 [-3,7; 3,1]
körperliche Rollenfunktion	399	39,0 (21,22)	28,9 (23,99)	265	38,5 (21,84)	27,6 (25,90)	2,3 [-0,9; 5,5]
körperlicher Schmerz	399	33,1 (16,45)	32,6 (22,64)	265	31,4 (16,30)	33,7 (24,60)	0,5 [-2,5; 3,6]
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	399	39,2 (16,87)	19,0 (18,87)	265	38,0 (16,93)	19,5 (20,20)	0,1 [-2,5; 2,7]
Vitalität	399	40,4 (18,45)	22,1 (20,56)	265	38,6 (17,56)	23,3 (21,88)	0,6 [-2,2; 3,3]
soziale Funktionsfähigkeit	399	56,8 (24,45)	21,1 (26,33)	265	55,7 (24,03)	22,6 (26,17)	-0,6 [-3,7; 2,6]
emotionale Rollenfunktion	399	59,2 (26,50)	19,7 (26,97)	265	60,9 (25,50)	19,2 (23,84)	0,3 [-2,7; 3,3]
psychisches Wohlbefinden	399	56,3 (18,70)	15,1 (19,39)	265	56,4 (18,42)	14,4 (19,15)	0,7 [-1,8; 3,2]
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wert zu Woche 52; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Effektschätzung basierend auf einer MMRM-Analyse mit Baselinewert, Behandlungsgruppe, und Visiten als kategorische Variable, Stratifizierungsfaktoren und Interaktion Behandlung*Visite als fester Effekt und Patienten als zufälliger Effekt c. basierend auf 28 Gelenken d. Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Filgotinib + MTX.							
KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Klinische Remission (CDAI)

Für den Endpunkt klinische Remission zeigt sich auf Basis des $CDAI \leq 2,8$ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX. Dieser Effekt wird allerdings bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien (siehe Tabelle 12) nicht bestätigt. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des $CDAI \leq 2,8$, des $SDAI \leq 3,3$ und der booleschen Definition in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI)

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich auf Basis des $CDAI \leq 10$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des $CDAI \leq 10$, des $SDAI \leq 11$, sowie des $DAS\ 28\ (CRP) \leq 3,2$ in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Druckschmerzhafte Gelenke

Für den Endpunkt druckschmerzhafte Gelenke zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX. Das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) der mittleren Veränderung schließt einen Unterschied von < 1 Gelenk ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse zum Endpunkt druckschmerzhafte Gelenke zwar ergänzend darstellt, aber diesen Endpunkt nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Geschwollene Gelenke

Für den Endpunkt geschwollene Gelenke zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX. Das zugehörige 95 %-KI der mittleren Veränderung schließt einen Unterschied von < 1 Gelenk ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse zum Endpunkt geschwollene Gelenke zwar ergänzend darstellt, aber diesen Endpunkt nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Schmerz (VAS)

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) zeigt sich auf Basis der Responderanalyse mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt auf Basis stetiger Analysen ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)

Für den Endpunkt patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) zeigt sich auf Basis der Responderanalyse mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt auf Basis stetiger Analysen ebenfalls jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) zeigt sich auf Basis der Responderanalyse mit einer Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis eines Responsekriteriums von 0,22 Punkten ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich auf Basis der Responderanalyse mit einer Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis eines Responsekriteriums von 4 Punkten ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich auf Basis der Responderanalyse mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt auf Basis stetiger Analysen ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 – körperlicher und psychischer Summenscore

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich auf Basis der stetigen Analysen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Dies entspricht sowohl für den körperlichen als auch für den psychischen Summenscore des SF-36 der Einschätzung des pU, der auf Basis von Responderanalysen mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Filgotinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht für beide Endpunkte der Einschätzung des pU.

Infektionen, schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte Infektionen und schwerwiegende Infektionen zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Filgotinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse zu den Endpunkten Infektionen und schwerwiegende Infektionen zwar darstellt, aber diese nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- hohe Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (DAS 28 [CRP] ≤ 5,1 [keine hohe Aktivität] / DAS 28 [CRP] > 5,1 [hohe Aktivität])

Abgesehen von den Endpunkten druckschmerzhaft und geschwollene Gelenke und den stetigen Analysen zum SF-36 legt der pU für alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte Subgruppenanalysen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

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

Für keine der vorliegenden Subgruppenanalysen der betrachteten Effektmodifikatoren zu patientenrelevanten Endpunkten zu Woche 52 liegt eine relevante Effektmodifikation mit einem statistisch signifikanten und relevanten Effekt vor.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Klinische Remission

Der Endpunkt klinische Remission wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da auf Basis der Informationen zur Krankheitsaktivität zu Studienbeginn davon auszugehen ist, dass der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt schwerwiegende / schwere Symptome aufwies (siehe Tabelle 8).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0,6 % vs. 0,3 % RR: 2,05 [0,21; 19,65]; p = 0,53	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
klinische Remission CDAI ≤ 2,8	29,5 % vs. 22,8 % RR: 1,29 [1,02; 1,64]; p = 0,035 RR ^c : 0,78 [0,61; 0,98] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
niedrige Krankheitsaktivität CDAI ≤ 10	66,9 % vs. 61,2 % RR: 1,09 [0,98; 1,21]; p = 0,11	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
druckschmerzhafte Gelenke ^d	mittlere Veränderung: -10 vs. -10 MD: 0 [-1; 0]; p = 0,013 ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
geschwollene Gelenke ^d	mittlere Veränderung: -13 vs. -12 MD: -1 [-1; 0]; p = 0,014 ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^f	64,2 % vs. 56,3 % RR: 1,12 [1,00; 1,25]; p = 0,054	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^g	50,3 % vs. 48,0 % RR: 1,04 [0,90; 1,20]; p = 0,62	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (VAS) ^h	69,3 % vs. 66,8 % RR: 1,03 [0,94; 1,14]; p = 0,48	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität ^h	73,3 % vs. 68,6 % RR: 1,06 [0,97; 1,16]; p = 0,22	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^h	53,5 % vs. 51,4 % RR: 1,02 [0,89; 1,17]; p = 0,75	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36		
körperlicher Summenscore	mittlere Veränderung: 12,0 vs. 12,4 MD: 0,1 [-1,0; 1,3]; p = 0,81	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore	mittlere Veränderung: 6,7 vs. 6,7 MD: 0,2 [-1,1; 1,5]; p = 0,79	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	7,4 % vs. 6,8 % RR: 1,09 [0,65; 1,82]; p = 0,75	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	5,5 % vs. 5,5 % RR: 0,99 [0,55; 1,77]; p = 0,97	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Infektionen (SOC, UE)	43,4 % vs. 39,7 % RR: 1,09 [0,92; 1,29]; p = 0,30	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen (SOC, UE)	2,7 % vs. 3,1 % RR: 0,89 [0,39; 2,00]; p = 0,78	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. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. basierend auf 28 Gelenken e. Da das KI einen Unterschied von < 1 Gelenk einschließt, lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. f. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,45 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) g. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 7,8 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) h. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 mm bzw. Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ klinische Remission (CDAI ≤ 2,8): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	-
Es liegen nur Daten für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, für die eine Kombinationstherapie mit MTX infrage kommt. Für Patientinnen und Patienten, für die eine Monotherapie mit Filgotinib infrage kommt, liegen keine Daten vor.	
CDAI: Clinical Disease Activity Index; MTX: Methotrexat	

In der Gesamtschau ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, ausschließlich ein positiver

Effekt von Filgotinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX. Diesem positiven Effekt stehen keine negativen Effekte gegenüber.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist und die eine normale Nierenfunktion bzw. leichte Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$) haben, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine Monotherapie mit Filgotinib infrage kommt, liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Patientinnen und Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In die Studie FINCH 1 wurden nur sehr wenige Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung in die Studie FINCH 1 eingeschlossen. Der pU stellt die Ergebnisse für diese Patientinnen und Patienten aus den Studienarmen Filgotinib 100 mg + MTX (zugelassene Dosierung für diese Patientinnen und Patienten) vs. Adalimumab + MTX deskriptiv im Anhang dar (für Details siehe Abschnitt 2.4.1.2). Die qualitative Betrachtung der Ergebnisse führt zu begründeten Zweifeln an der Übertragbarkeit der oben beschriebenen Ergebnisse auf die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis $< 60 \text{ ml/min}$). So kehren sich die Effektrichtungen für die Endpunkte zur klinischen Remission, niedrigen Krankheitsaktivität und Nebenwirkungen konsistent um. Der Zusatznutzen von Filgotinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezieht sich somit nur auf die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. leichter Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$).

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Dieser leitet für alle Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, unabhängig von der Nierenfunktion, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX ab.

2.5 Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Filgotinib (Stand zum 03.08.2020)
- bibliografische Recherche zu Filgotinib (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Filgotinib (letzte Suche am 05.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Filgotinib (letzte Suche am 05.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Filgotinib (letzte Suche am 20.10.2020)

Der pU hat keine Studie zur Fragestellung 3 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib + MTX im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Filgotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis		
Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs ^c , inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs ^c , sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)	Kombination mit MTX: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^e
		Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt.
Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie ^f .	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>e. Der Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. leichter Nierenfunktionsstörung (CrCl \geq 60 ml/min).</p> <p>f. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; CrCl: Kreatinin-Clearance; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>		

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der rheumatoiden Arthritis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Filgotinib [6]. Demnach wird Filgotinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf 1 oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation 3 Fragestellungen:

- erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren¹ und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD (inklusive MTX) (Fragestellung 1)
- erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARD (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARD (tsDMARDs) angezeigt ist (Fragestellung 2)
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs (Fragestellung 3)

Fragestellung 2 umfasst gemäß der Bestimmung des G-BA sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

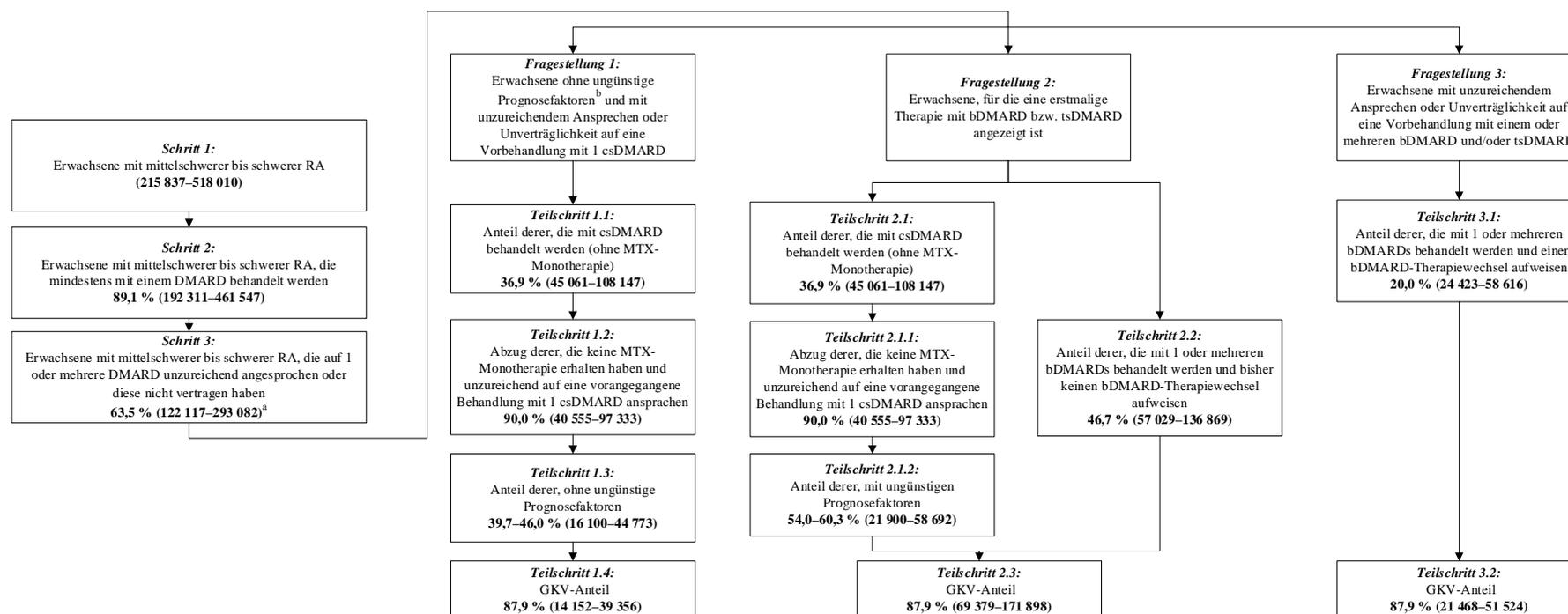
Der pU erläutert, dass es trotz der Fortschritte in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis Patientinnen und Patienten gibt, die das Therapieziel einer klinischen Remission oder einer geringen Krankheitsaktivität aufgrund unzureichender Ansprache oder Unverträglichkeit nicht

¹ 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

erreichen. Daher seien neue Therapien erforderlich, die einen frühen Therapiewechsel bei unzureichender Ansprache oder Unverträglichkeit ermöglichen, um das Behandlungsziel zu erreichen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte her und überträgt diese im Anschluss auf die einzelnen Fragestellungen 1 bis 3. In Abbildung 1 wird das Vorgehen des pU zusammengefasst und nachfolgend beschrieben.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Zielpopulation von Filgotinib ohne Berücksichtigung eines GKV-Anteils

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

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; RA: rheumatoide Arthritis; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis

Als Ausgangswert für seine Berechnungen ermittelt der pU die Anzahl der erwachsenen Gesamtbevölkerung in Deutschland. Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von 83 149 300 Personen (Stand 30.09.2019) [12] entnimmt der pU einen Anteil von 83,6 % Erwachsenen aus den Daten des statistischen Bundesamtes [13]. Auf diese Anzahl von 69 512 814 Erwachsenen überträgt er die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis, die er aus der Literatur mit 0,5 bis 1,2 % ableitet [14,15]. Die Untergrenze basiert auf Angaben des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2015 [14], die Obergrenze entnimmt er dem Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland aus dem Jahr 2014 [15]. Es ergibt sich somit eine Prävalenz von 347 564 bis 834 154 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Der pU entnimmt einen Anteil von 62,1 % der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis aus der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums aus dem Jahr 2019 (Datenstand 2017) [16]. Die Kerndokumentation umfasst jährlich Daten von 6019 Patientinnen und Patienten aus zuletzt 13 teilnehmenden rheumatologischen Praxen bzw. Zentren (Stand 2017), bei denen eine entzündlich-rheumatische Erkrankung vorliegt [16,17]. Der pU ermittelt schließlich 215 837 bis 518 010 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die mindestens mit 1 DMARD behandelt werden

Der pU legt eine Publikation von Thiele et al. aus dem Jahr 2020 zugrunde, in welcher Querschnittsdaten aus der Kerndokumentation von 10 289 Patientinnen und Patienten mit gesicherter rheumatoider Arthritis aus den Jahren 2012 bis 2016 untersucht wurden [18]. Insgesamt wiesen dabei 66 % der Patientinnen und Patienten eine mittelschwere bis schwere rheumatoide Arthritis auf, was 6790 Patientinnen und Patienten in der Gesamtkohorte ausmacht. Zusätzlich ist laut pU der Publikation zu entnehmen, dass 6053 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoiden Arthritis mit DMARD behandelt werden (89,1 %). Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorangegangenen Schritt, ermittelt der pU eine Anzahl von 192 311 bis 461 547 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die für eine DMARD-Therapie infrage kommen.

Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Der pU ermittelt aus der Kerndokumentation [16] einen Anteil von 63,5 %, die der 2. bzw. 3. Therapielinie zugeordnet werden. Hierbei vertritt er die Annahme, dass die Patientinnen und Patienten, die MTX als Monotherapie erhalten haben (36,5 % mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis), vorher therapienaiv waren und demnach der Erstlinientherapie

zugehörig sind. Daher überträgt er die im Umkehrschluss ermittelten 63,5 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Schritt 2.

Es ergibt sich somit eine Zielpopulation von 122 117 bis 293 082 (ohne Berücksichtigung des GKV-Anteils) erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Ausgehend von dieser Zielpopulation berechnet der pU die Patientenzahlen der Fragestellungen 1 bis 3.

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARD

Teilschritt 1.1: Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit csDMARDs behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie)

Zunächst berechnet er aus der Kerndokumentation [16] einen Anteil von 36,9 %, die mit csDMARDs (Summe aus 20,6 % csDMARDs [ohne MTX] als Monotherapie und 16,3 % csDMARDs in Kombinationstherapie [mit MTX-Kombinationen]) behandelt werden an allen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Teilschritt 1.2: Abzug der Patientinnen und Patienten, die keine MTX-Monotherapie erhalten haben und unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ansprechen

Der pU nimmt an, dass bei 10,0 % aller Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie csDMARD-Monotherapien außer MTX und csDMARD-Kombinationstherapien eingesetzt werden. Im Umkehrschluss geht der pU daher davon aus, dass 90 % aller Verordnungen von csDMARDs (ohne MTX-Monotherapie) in der Zweitlinie erfolgen, die auf eine vorherige Behandlung mit 1 csDMARD unzureichend ansprechen.

Teilschritt 1.3: Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren legt der pU ausschließlich Daten zum Vorhandensein eines positiven Rheumafaktors zugrunde. In der Kerndokumentation liegt dieser Anteil bei 60,3 % [16]. Aus der multizentrischen, nicht interventionellen prospektiven Früharthritids-Kohortenstudie CAPEA entnimmt der pU einen Anteil von 54,0 % mit positivem Rheumafaktor [19]. Laut pU liegt somit im Umkehrschluss der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren bei 39,7 bis 46,0 %.

Teilschritt 1.4: GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 87,9 % [20] und überträgt diesen auf Teilschritt 1.3. Es ergeben sich somit 14 152 bis 39 356 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist

Teilschritt 2.1: Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit csDMARDs behandelt werden (ohne MTX-Monotherapie) und Teilschritt 2.1.1 Abzug der Patientinnen und Patienten, die keine MTX-Monotherapie erhalten haben und unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ansprechen

Zu Beginn berechnet der pU analog zu Teilschritt 1.1 und 1.2 die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit csDMARD behandelt werden (36,9 %) und unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ansprechen (90,0 %).

Teilschritt 2.1.2: Anteil der Patientinnen und Patienten, mit ungünstigen Prognosefaktoren

Analog zu Schritt 1.3 entnimmt der pU diesmal den Anteil mit ungünstigen Prognosefaktoren und weist diesen mit 54,0 bis 60,3 % aus [16,19].

Teilschritt 2.2: Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit 1 oder mehreren bDMARDs behandelt werden und bisher keinen bDMARD-Therapiewechsel aufweisen

Aus der Kerndokumentation [16] entnimmt der pU, dass 66,7 % ein bDMARD erhalten haben. Laut pU werden anschließend die Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die das bDMARD wechseln und für die somit keine erstmalige bDMARD-Therapie angezeigt ist. Der pU setzt für diese Patientengruppe einen Anteil von 30,0 % an und verweist auf Angaben aus der Literatur [21,22]. Anschließend zieht er den Anteil der bDMARD-Therapiewechsler anteilig von den 66,7 % ab, sodass sich ein Anteil von 46,7 % ergibt, die in der Zielpopulation erstmalig mit 1 bDMARD behandelt werden.

Teilschritt 2.3: GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2

Der pU summiert die Teilschritte aus 2.1.2 sowie aus 2.2 und überträgt darauf den GKV-Anteil von 87,9 % [20]. Es ergibt sich eine Anzahl von 69 379 bis 171 898 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 2.

Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs

Teilschritt 3.1: Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit 1 oder mehreren bDMARDs behandelt werden und einen bDMARD-Therapiewechsel aufweisen

Analog zu Teilschritt 2.2 entnimmt der pU aus der Kerndokumentation, dass 66,7 % der Patientinnen und Patienten 1 bDMARD erhalten haben [16]. Auf diesen Anteil überträgt er den in Fragestellung 2 erläuterten Anteil von 30,0 % der Patientengruppe mit Therapiewechsel [21,22]. Daraus ergeben sich laut pU insgesamt 20,0 % der Zielpopulation, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Teilschritt 3.2: GKV-Zielpopulation für Fragestellung 3

Der pU überträgt den GKV-Anteil von 87,9 % [20] auf den vorherigen Schritt und ermittelt somit für die Fragestellung 3 eine Anzahl von 21 468 bis 51 524 Patientinnen und Patienten.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Addiert man die Ergebnisse aus den Fragestellungen 1 bis 3 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 104 999 bis 262 778 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Folgende methodische Anmerkungen zu den Herleitungen des pU sind zu nennen:

Zu Schritt 1

Der pU führt im Vergleich mit früheren Dossiers im Anwendungsgebiet eine höhere Obergrenze für die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis an. Die Verwendung dieser höheren Obergrenze auf Basis von Steffen et al. (2017) [15] ist aufgrund der Aktualität und breiten Datenbasis nachvollziehbar und als plausibel anzusehen.

Der pU diskutiert verschiedene Aspekte der Kerndokumentation, wie z. B., dass keine Patientinnen und Patienten erfasst werden, die mit tsDMARDs behandelt werden und nur Patientinnen und Patienten aus rheumatologischen Praxen und Zentren eingeschlossen werden, sodass es zu einer leichten Überschätzung der Schweregradverteilung kommen kann. Aus den daraus sich ergebenden gegenläufigen Effekten ergibt sich insgesamt eine Unsicherheit für die Anteilswerte aus dieser Quelle.

Zu Fragestellung 1

Teilschritt 1.2

Die Annahme des pU, dass 90 % der Patientinnen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD (ohne MTX-Monotherapie) ansprachen, ist mit Unsicherheit behaftet. Der pU erläutert nicht, auf welcher Basis er seine Annahme stützt, dass 10 % aller Patientinnen und Patienten nicht auf eine Erstlinientherapie mit csDMARD-Monotherapien (außer MTX) und csDMARD-Kombinationstherapien angesprochen haben.

Teilschritt 1.3

Die vom pU angesetzte Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (Umkehrschluss ohne ungünstige Prognosefaktoren) beruht ausschließlich auf dem Anteil des positiven Rheumafaktors. Dadurch bleiben Patientinnen und Patienten, die weitere vom G-BA aufgeführte ungünstige Prognosefaktoren wie beispielsweise Gelenkerosionen oder Parameter der Akute-Phase-Reaktion erfüllen, unberücksichtigt. Die reine Fokussierung auf den Rheumafaktor ist als Prognosefaktor für die hier gewünschte Kategorisierung der Patientinnen und Patienten nicht als ausreichend einzuschätzen und ist, wie auch vom pU angemerkt, mit Unsicherheit behaftet. Zudem ist die Verwendung von Daten aus

der CAPEA-Studie kritisch zu bewerten, da diese nur eingeschränkt repräsentativ ist. Dies liegt unter anderem an den nicht vollständig erfüllten Einschlusskriterien der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, als auch an der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die CAPEA-Studie nicht abgeschlossen haben, obwohl eine Indikation zur Behandlung bestand.

Zu Fragestellung 2

Teilschritt 2.1, 2.1.1, 2.1.2

Analog zu Fragestellung 1 ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD unzureichend ansprachen und dabei ungünstige Prognosefaktoren aufweisen mit Unsicherheit behaftet. Dem liegen Unsicherheiten bezüglich der Anteilswerte, als auch die ausschließliche Betrachtung des Rheumafaktors zugrunde.

Teilschritt 2.2

Der pU zieht 2 Quellen heran und bestimmt daraus einen Anteil von 30,0 % für diejenigen, die eine begonnene Biologikatherapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Unwirksamkeit wechseln [21,22]. Den vom pU aufgeführten Übersichtsarbeiten [21,22] lassen sich Anteilswerte von 20,0 bis 40,0 % entnehmen. Diese Anteile berufen sich, wie auch vom pU thematisiert, teilweise auf veraltete Daten und sind im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit ebenso fraglich. Somit kann der Anteil der Therapiewechler von 30,0 % mit Unsicherheit in beide Richtungen behaftet sein.

Zu Fragestellung 3

Analog zu Fragestellung 2 besteht Unsicherheit bezüglich der Annahme, dass mindestens 30,0 % aller Patientinnen und Patienten bDMARD-Therapiewechler sind.

Abschließende Bewertung

Auf Grundlage der in der Dossierbewertung herangezogenen Literatur und der vom pU getroffenen Annahmen liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

Im Abgleich mit dem letzten Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet [23] liegt die Größenordnung der Zielpopulation für alle 3 Fragestellungen geringfügig höher. Für Fragestellung 1 liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Fragestellung 2 und 3 sind aufgrund einiger beschriebener nicht nachvollziehbarer Anteilswerte und Annahmen unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den nächsten 5 Jahren konstant bleibt und die Prävalenzspanne von 0,5 bis 1,2 % entsprechend unverändert fortgeschrieben werden kann.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 17 in Verbindung mit Tabelle 18.

In der Nutzenbewertung wurden für Fragestellung 2 Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.6). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 nach Monotherapie und Kombinationstherapie mit MTX unterteilt. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation für die Fragestellung 2 liegen im Dossier keine Angaben vor.

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

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

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

- für erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 csDMARDs, inklusive MTX) (Fragestellung 1): alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
- für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2): bDMARD oder tsDMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)
- für erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs (Fragestellung 3): Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie

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

- Fragestellung 1: MTX, Chloroquinphosphat, Hydroxychloroquinsulfat und Sulfasalazin (jeweils als Monotherapie), Leflunomid (als Mono- und Kombinationstherapie mit MTX)
- Fragestellung 2: Baricitinib, Tofacitinib, Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Sarilumab, Tocilizumab, Infliximab (jeweils in Mono- und Kombinationstherapie), Abatacept und Golimumab (jeweils in Kombination mit MTX)
- Fragestellung 3: Baricitinib, Tofacitinib, Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Sarilumab, Tocilizumab, Infliximab (jeweils in Mono- und Kombinationstherapie), Golimumab und Rituximab (jeweils in Kombination mit MTX)

Der pU gibt die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten für alle genannten Wirkstoffe bis auf Infliximab an.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Chloroquinphosphat zurzeit ausschließlich als Import-Arzneimittel auf dem deutschen Markt verfügbar ist.

Der pU setzt für Adalimumab eine Dosierung von 40 mg sowohl in einem wöchentlichen als auch 2-wöchigen Behandlungszyklus an. Für Adalimumab wird ausschließlich die Dosierung von 40 mg in einem 2-wöchigen Behandlungszyklus bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [6,24-36]. Für alle Arzneimittel (bis auf Chloroquinphosphat) geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Für Chloroquinphosphat ist aus der Fachinformation zu entnehmen, dass eine kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin nicht überschritten werden darf [37]. Daher legt der pU bei einer täglichen Einnahme von 250 mg Chloroquinphosphat und unter Berücksichtigung einer kumulativen Gesamtdosis von 50 g Chloroquin eine maximale Behandlungsdauer von 322 Tagen fest. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Es ist darauf hinzuweisen, dass der Kostenberechnung des pU die Anzahl vollständig abgeschlossener Zyklen pro Jahr zugrunde liegt. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend abweichende Anzahl der Behandlungen pro Jahr.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen überwiegend den Fachinformationen [6,24-37].

Der Verbrauch von Hydroxychloroquinsulfat richtet sich nach dem Körpergewicht [25]. Der pU veranschlagt ein Körpergewicht von 77 kg entsprechend dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [38]. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Filgotinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2020, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von MTX, Chloroquinphosphat, Hydroxychloroquinsulfat, Leflunomid, Sulfasalazin, Baricitinib, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Sarilumab, Tocilizumab, Abatacept und Rituximab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2020 wieder.

Für Tofacitinib setzt der pU einen Herstellerrabatt an, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher der Herstellerrabatt nicht zu veranschlagen ist. Zudem liegt für Adalimumab ein wirtschaftlicheres Präparat vor, als vom pU angegeben.

Die Arzneimittelkosten enthalten den bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [39]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen überwiegend den Angaben der Fachinformationen und sind nachvollziehbar [6,27-36].

Der pU führt für Filgotinib, Baricitinib, Tofacitinib, Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Sarilumab, Tocilizumab, Abatacept und Rituximab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf, die gemäß Fachinformationen [6,27-36] einmalig vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden sollten, wie beispielsweise die Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane.

Der pU berücksichtigt für Rituximab eine Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum, einem Antihistaminikum und Methylprednisolon. Für Methylprednisolon liegen Präparate vor (125 mg), die einen geringen Verwurf verursachen, als vom pU angegeben (250 mg).

Für Rituximab setzt der pU einen Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Die Angaben sind plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU die Kosten für Filgotinib, Baricitinib, Tofacitinib, Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Sarilumab und Tocilizumab lediglich für die

Monotherapie ausweist, nicht aber für die Kombinationstherapie mit MTX. Für Golimumab, Abatacept und Rituximab sind zusätzlich die Kosten in Kombination mit MTX aufzuschlagen, da diese Wirkstoffe laut Fachinformationen [32,35,36] ausschließlich in Kombination mit MTX verabreicht werden.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Filgotinib mit 14 841,18 € pro Patientin bzw. Patient. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten, sowie die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 19 dargestellt.

Die Jahrestherapiekosten von MTX, Chloroquinphosphat, Hydroxychloroquinsulfat, Leflunomid und Sulfasalazin beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Baricitinib, Tofacitinib, Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Sarilumab, Tocilizumab, Abatacept und Rituximab sind in den Jahrestherapiekosten sowohl Arzneimittelkosten als auch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen enthalten.

Die Arzneimittelkosten von MTX, Chloroquinphosphat, Hydroxychloroquinsulfat, Leflunomid, Sulfasalazin, Baricitinib, Golimumab und Rituximab sind plausibel. Für Certolizumab-Pegol, Etanercept, Sarilumab, Tocilizumab und Abatacept sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für Adalimumab sind ebenfalls in der Größenordnung plausibel, obwohl für Adalimumab ein wirtschaftlicheres Präparat vorliegt.

Die Arzneimittelkosten von Tofacitinib sind unterschätzt, da der pU einen Herstellerrabatt berücksichtigt, obwohl ein Solitärstatus besteht und daher der Herstellerrabatt nicht zu veranschlagen ist.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen überwiegend den Angaben der Fachinformationen und sind nachvollziehbar [6,27-36]. Bei Verwendung von Rituximab gibt es für die Prämedikation mit Methylprednisolon Präparate, die einen geringeren Verwurf verursachen, als vom pU angegeben.

Der pU berechnet für Rituximab zwar die Kosten gemäß Hilfstaxe wie im vorherigen Abschnitt 3.2.4 beschrieben, vernachlässigt diese allerdings bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass ein konkreter Versorgungsanteil aufgrund des dynamischen und vielfältigen Marktumfelds für die nächsten 5 Jahre schwer geschätzt werden kann. Er geht jedoch davon aus, dass aufgrund der vielfältigen Therapiemöglichkeiten die Anzahl der mit Filgotinib behandelten Patientinnen und Patienten kleiner als die von ihm ausgewiesene Anzahl in der Zielpopulation ist.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Filgotinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Filgotinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Filgotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis		
Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs ^c , inklusive Methotrexat [MTX]) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs ^c , sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)	Kombination mit MTX: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^e
		Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt.
Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie ^f .	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen</p> <p>c. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet.</p> <p>d. Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.</p> <p>e. Der Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. leichter Nierenfunktionsstörung (CrCl \geq 60 ml/min)</p> <p>f. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; CrCl: Kreatinin-Clearance; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</p>		

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 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Filgotinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon	104 999–262 778 ^b	Auf Grundlage der in der Dossierbewertung herangezogenen Literatur und der vom pU getroffenen Annahmen liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.
	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)	14 152–39 356	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 liegen in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.
	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD bzw. tsDMARD angezeigt ist (Fragestellung 2)	69 379–171 898	Die Größenordnung der Zielpopulationen für die Fragestellungen 2 und 3 sind aufgrund einiger nicht nachvollziehbarer Anteilswerte und Annahmen unsicher. Der pU macht keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach Mono- und Kombinationstherapie für Fragestellung 2.
	in der Kombinationstherapie mit MTX	keine Angabe	
	in der Monotherapie	keine Angabe	
Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARD und / oder tsDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3)	21 468–51 524		

a. Angabe des pU

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. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes

DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD:

krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat, pU: pharmazeutischer Unternehmer; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Filgotinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoiden Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	14 660,74 ^b	180,44	0	14 841,18 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Filgotinib sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind plausibel.

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
MTX	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^d vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)	50,33–125,41 ^b	0	0	50,33–125,41 ^e	Die Arzneimittelkosten von MTX, Chloroquinphosphat, Hydroxychloroquinsulfat, Leflunomid, Sulfasalazin, Baricitinib und Golimumab sind plausibel. Für Certolizumab-Pegol, Etanercept, Sarilumab, Tocilizumab und Abatacept sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für Adalimumab sind ebenfalls in der Größenordnung plausibel, obwohl für Adalimumab ein wirtschaftlicheres Präparat vorliegt.
Chloroquinphosphat		96,60 ^b	0	0	96,60 ^e	
Hydroxychloroquin-sulfat		176,30 ^b	0	0	176,30 ^e	
Leflunomid		584,88–913,27 ^b	0	0	584,88–913,27 ^e	
Sulfasalazin		335,69–503,19 ^b	0	0	335,69–503,19 ^e	
Baricitinib	Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2) und Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3)	13 928,54 ^b	180,44	0	14 108,98 ^c	Die Arzneimittelkosten von Tofacitinib sind unterschätzt, da der pU einen Herstellerrabatt berücksichtigt, welcher nicht anzusetzen ist.
Tofacitinib		12 137,15 ^b	180,44	0	12 317,59 ^c	
Adalimumab		11 151,22 ^b	180,44	0	11 331,66 ^c	
Certolizumab-Pegol		19 190,21 ^b	180,44	0	19 370,65 ^c	
Etanercept		16 377,88 ^b	180,44	0	16 558,32 ^c	
Golimumab	20 414,24 ^b	180,44	0	20 594,68 ^c	Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.	
Sarilumab	16 759,57 ^b	74,04	0	16 833,61 ^c		
Tocilizumab	21 477,88 ^b	74,04	0	21 551,92 ^c		
Abatacept	18 374,61 ^b	180,44	0	18 555,05 ^c		

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Rituximab	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3)	6529,12–13 058,24 ^b	204,86–225,40	(142,00–284,00) ^f	6733,98–13 283,64 ^c	Die Arzneimittelkosten von Rituximab sind plausibel. Die Angabe zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
<p>a. Angaben des pU. Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU die Kosten für Filgotinib, Baricitinib, Tofacitinib, Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Sarilumab und Tocilizumab lediglich für die Monotherapie ausweist, nicht aber für die Kombinationstherapie mit MTX. Für Golimumab, Abatacept und Rituximab sind zusätzlich die Kosten in Kombination mit MTX aufzuschlagen, da diese Wirkstoffe laut Fachinformationen ausschließlich in Kombination mit MTX verabreicht werden.</p> <p>b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>c. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>d. ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS-28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen.</p> <p>e. Die Jahrestherapiekosten entsprechen ausschließlich den Arzneimittelkosten.</p> <p>f. Der pU berücksichtigt die von ihm angesetzte Hilfstaxe bei den Jahrestherapiekosten nicht.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat, pU: pharmazeutischer Unternehmer; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD</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 dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Filgotinib sind in der Produktinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben.

Die Behandlung mit Filgotinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis hat.

Die empfohlene Dosis von Filgotinib beträgt für erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis 200 mg einmal täglich.

Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis < 60 ml/min) wird eine Dosis von 100 mg Filgotinib einmal täglich empfohlen.

Gegenanzeigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*
- Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).“*

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]. 2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2020. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gilead Sciences. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicenter, phase 3 study to assess the efficacy and safety of filgotinib administered for 52 weeks in combination with methotrexate to subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to methotrexate [online]. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000568-41.
4. Gilead Sciences. Filgotinib in combination with methotrexate in adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to methotrexate (FINCH 1) [online]. 2019 [Zugriff: 29.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889796>.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9): 1580-1588. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.138461>.
6. Gilead. Jyseleca Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 03.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Amgen. AMGEVITA 20 mg/40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; AMGEVITA 40 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2020 [Zugriff: 03.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6): 685-699. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0_V1-0.pdf.

10. Higgins JPT, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239.
<https://dx.doi.org/10.1177/1740774508091600>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 25.11.2020]. URL:
https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 2020. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html>.
13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 1950) [online]. 2020. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
14. Robert Koch Institut. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis [online]. 2015. URL:
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInD_tld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile.
15. Steffen A, Holstiege J, Goffrier B et al. Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland: eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten [online]. 2017 [Zugriff: 08.2017]. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=85>.
16. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Albrecht K, Bischoff S et al. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2017). 2019.
17. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum. Rheumatologische Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren (Methodik) [online]. 2020 [Zugriff: 28.04.2020]. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=8255.
18. Thiele K, Callhoff J, Eldner T et al. Welche Patienten mit rheumatoider Arthritis erhalten keine DMARD-Therapie? Eine Analyse von Daten der Kerndokumentation. *Z Rheumatol* 2020; 79: 153-159.
19. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E et al. [Clinical remission in rheumatoid arthritis. Data from the early arthritis cohort study CAPEA]. *Z Rheumatol* 2016; 75(1): 90-96.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00393-015-0019-5>.

20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder,, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-September 2019 [online]. 2019. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2019.pdf.
21. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 Suppl 1: S1. <https://dx.doi.org/10.1186/ar2666>.
22. Favalli EG, Raimondo MG, Becciolini A et al. The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: Current practice and future perspectives. *Autoimmun Rev* 2017; 16(12): 1185-1195. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.002>.
23. AbbVie Deutschland. Upadacitinib (RINVOQ): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 14.05.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/516/#dossier>.
24. Hexal A. G. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten. Stand: Mai. 2018.
25. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Pleon® RA. Stand: Januar. 2019.
26. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Arava® 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: April. 2018.
27. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Stand: Oktober. 2019.
28. Pfizer Europe Ma Eeig. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: November. 2020.
29. AbbVie Deutschland GmbH. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November. 2019.
30. U. C. B. Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März. 2020.
31. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 50 mg Fertigspritze. Stand: März. 2019.
32. Janssen Biologics B. V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung, vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: April. 2020.
33. Sanofi-Aventis groupe. Fachinformation Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: August. 2017.
34. Roche Registration GmbH. Fachinformation RoActemra® Fertigspritze. Stand: Januar. 2020.
35. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation ORENCIA® Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: April. 2019.

36. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai. 2019.

37. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Resochin® Tabletten 250 mg Resochin® junior Tabletten 81 mg. Stand: Juli. 2019.

38. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 06.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0_V1-0.pdf.

40. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.

41. Bjørner JB. Personal Communication with Jakob Bue Bjørner, MD, PhD, Chief Science Officer at QualityMetric [unveröffentlicht]. 2020.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Filgotinib + MTX N = 475	Adalimumab + MTX N = 325
FINCH 1		
Gesamtrate UEs	352 (74,1)	239 (73,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	206 (43,4)	129 (39,7)
Nasopharyngitis	43 (9,1)	24 (7,4)
Infektion der oberen Atemwege	41 (8,6)	21 (6,5)
Bronchitis	21 (4,4)	10 (3,1)
Harnwegsinfektion	19 (4,0)	17 (5,2)
Grippe	12 (2,5)	6 (1,8)
Pharyngitis	12 (2,5)	6 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	97 (20,4)	52 (16,0)
Uebelkeit	26 (5,5)	6 (1,8)
Erbrechen	13 (2,7)	6 (1,8)
Diarrhoe	12 (2,5)	10 (3,1)
Abdominalschmerz	12 (2,5)	3 (0,9)
Untersuchungen	62 (13,1)	53 (16,3)
Alaninaminotransferase erhöht	17 (3,6)	22 (6,8)
Aspartataminotransferase erhöht	12 (2,5)	18 (5,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	57 (12,0)	46 (14,2)
Arthralgie	11 (2,3)	7 (2,2)
Rueckenschmerzen	10 (2,1)	7 (2,2)
Rheumatoide Arthritis	6 (1,3)	11 (3,4)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Filgotinib + MTX N = 475	Adalimumab + MTX N = 325
Erkrankungen des Nervensystems	47 (9,9)	24 (7,4)
Kopfschmerzen	19 (4,0)	13 (4,0)
Schwindelgefuehl	11 (2,3)	2 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	44 (9,3)	34 (10,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	44 (9,3)	23 (7,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43 (9,1)	22 (6,8)
Anaemie	14 (2,9)	6 (1,8)
Leukopenie	14 (2,9)	4 (1,2)
Lymphopenie	13 (2,7)	2 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	35 (7,4)	21 (6,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (7,2)	22 (6,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (6,7)	20 (6,2)
Gefaesserkrankungen	31 (6,5)	19 (5,8)
Hypertonie	22 (4,6)	15 (4,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (4,8)	8 (2,5)
Augenerkrankungen	20 (4,2)	7 (2,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (3,2)	6 (1,8)
Herzerkrankungen	12 (2,5)	11 (3,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	10 (2,1)	12 (3,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Filgotinib + MTX N = 475	Adalimumab + MTX N = 325
FINCH 1		
Gesamtrate SUEs	35 (7,4)	22 (6,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (2,7)	10 (3,1)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Filgotinib + MTX N = 475	Adalimumab + MTX N = 325
FINCH 1		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	26 (5,5)	18 (5,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (1,7)	8 (2,5)
Pneumonie	3 (0,6)	2 (0,6)
Arthritis infektiös	1 (0,2)	1 (0,3)
Abszess an Gliedmassen	1 (0,2)	0 (0)
Hepatitis B	1 (0,2)	0 (0)
Virale Pneumonie	1 (0,2)	0 (0)
Septischer Schock	1 (0,2)	0 (0)
Virushepatitis	0 (0)	1 (0,3)
Infektiöse Tenosynovitis	0 (0)	1 (0,3)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0 (0)	1 (0,3)
Pneumonie durch Bakterien	0 (0)	1 (0,3)
Sepsis	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,6)	0 (0)
Ulkus duodeni mit Perforation	1 (0,2)	0 (0)
Magengeschwür	1 (0,2)	0 (0)
Uebelkeit	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (0,6)	0 (0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,2)	0 (0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,2)	0 (0)
Untersuchungen	2 (0,4)	4 (1,2)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,2)	2 (0,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	2 (0,6)
Hepatitis B DNS-Bestimmung positiv	0 (0)	1 (0,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,4)	0 (0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,2)	0 (0)
Nichtalkoholische Fettlebererkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,2)	2 (0,6)
Grippeähnliche Erkrankung	1 (0,2)	1 (0,3)
Ueberempfindlichkeit an der Injektionsstelle	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Filgotinib + MTX N = 475	Adalimumab + MTX N = 325
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,2)	1 (0,3)
Lebermetastasen	1 (0,2)	0 (0)
Pankreaskarzinom	1 (0,2)	0 (0)
Brustkrebs	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,2)	1 (0,3)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (0,2)	0 (0)
Psoriasis pustulosa	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,2)	0 (0)
Anaemie	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,2)	0 (0)
Tinnitus	1 (0,2)	0 (0)
Augenerkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Sehverschlechterung	1 (0,2)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,2)	0 (0)
Fraktur der Huefte	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,2)	0 (0)
Obstruktive Atemwegserkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Hypertonie	1 (0,2)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	3 (0,9)
Rheumatoide Arthritis	0 (0)	2 (0,6)
Arthropathie durch Kristalle	0 (0)	1 (0,3)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,3)
Sinustachykardie	0 (0)	1 (0,3)

a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang B – Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, ergänzende Darstellung

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – ergänzende Darstellung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
FINCH 1					
Morbidität					
klinische Remission					
SDAI ≤ 3,3	475	141 (29,7)	325	78 (24,0)	1,24 [0,98; 1,56]; 0,074
boolesche Definition	475	107 (22,5)	325	55 (16,9)	1,34 [1,00; 1,79]; 0,047
niedrige Krankheitsaktivität					
SDAI ≤ 11	475	320 (67,4)	325	195 (60,0)	1,12 [1,01; 1,24]; 0,039
DAS 28 (CRP) ≤ 3,2	475	313 (65,9)	325	191 (58,8)	1,12 [1,00; 1,25]; 0,041
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^c	475	348 (73,3)	325	222 (68,3)	1,07 [0,98; 1,17]; 0,11
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^d	475	300 (63,2)	325	191 (58,8)	1,07 [0,96; 1,20]; 0,22
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36					
körperlicher Summenscore ^e	475	320 (67,4)	325	211 (64,9)	1,03 [0,93; 1,14]; 0,56
psychischer Summenscore ^e	475	220 (46,3)	325	144 (44,3)	1,04 [0,89; 1,21]; 0,63
a. Effektschätzung basierend auf einem verallgemeinerten linearen Modell (GLM) mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren b. Fehlende Werte und Werte nach Abbruch der Studienmedikation werden mittels NRI ersetzt. c. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte d. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte e. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DAS 28: DAS basierend auf 28 Gelenken; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; GLM: generalisierte lineare Modelle; 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; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36: Short Form-36 Health Survey					

Anhang C – Bewertung des vom pU vorgelegten Responsekriteriums von 15 Punkten für den Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) des SF-36

Gemäß Methodenpapier 6.0 [11] des IQWiG können für patientenberichtete Endpunkte Responderanalysen mit einem präspezifizierten Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc von genau 15 % der Skalenspannweite herangezogen werden. Der pU legt im Dossier für die Summscores des SF-36 eine Post-hoc-Auswertung mit einem Responsekriterium von 15 Punkten vor. Im Folgenden wird die Eignung dieses Kriteriums bewertet.

Bei den Summscores des SF-36 (Physical Component Summary [PCS] und Mental Component Summary [MCS]) handelt es sich nach Transformation um normierte Werte, die nicht mehr eine Skalenspannweite von 0 bis 100 haben. Wie sich in dieser besonderen Situation die Skalenspannweite bestimmen lässt, wird nachfolgend erläutert. Dazu wird zunächst die Bildung des Physical Component Summary (PCS) und des Mental Component Summary (MCS) skizziert (siehe Kapitel 5 des Manuals zum SF-36 [40]) und dann eine Skalenspannweite als Grundlage für die Bestimmung eines Responsekriteriums angegeben. Alle Angaben gelten für Version 2 des SF-36 mit einer Recall Zeit von 4 Wochen.

Der SF-36 besteht aus 36 Items, von denen 35 Items den in Tabelle 24 aufgelisteten 8 Domänen zugeordnet sind. Die Bildung der Domänen-Scores erfolgt durch Summierung der Werte der Items pro Domäne und anschließender Transformation der Summen auf Werte zwischen ≥ 0 und ≤ 100 . Anschließend werden die Domänen-Scores für jede Teilnehmerin / jeden Teilnehmer auf Basis der Mittelwerte und Standardabweichungen der Normstichprobe 2009 des SF-36 (siehe Kapitel 14 im Manual [40]) in einen z-Score transformiert. Die z-Scores werden anschließend durch Multiplikation mit dem Faktor 10 und Addition von 50 in T-Scores umgewandelt. Diese Normierung führt dazu, dass sich für eine Normalbevölkerung (repräsentiert durch die Normstichprobe des SF-36) eine Verteilung mit Mittelwert 50 und Standardabweichung 10 ergibt. Ein T-Score unter 50 bedeutet eine schlechtere Funktion oder einen schlechteren Zustand verglichen mit dem jeweiligen mittleren Wert der Normalbevölkerung; bei einem T-Score über 50 ist es umgekehrt. Diese Berechnungen führen dazu, dass die Skalenspannweite der 8 Domänen nicht mehr 100 beträgt.

Zur Berechnung der beiden übergeordneten Component Summaries (PCS und MCS) werden die z-Scores der 8 Domänen jeweils mit den in Tabelle 24 genannten Koeffizienten gewichtet und addiert. Die z-Scores der beiden Component Summaries werden wie die z-Scores der Domänen anschließend durch Multiplikation mit dem Faktor 10 und Addition von 50 in T-Scores umgewandelt. Wie für die 8 Domänenscores führt diese Normierung dazu, dass sich für eine Normalbevölkerung (repräsentiert durch die Normstichprobe des SF-36) eine Verteilung mit Mittelwert 50 und Standardabweichung 10 ergibt. Ein T-Score unter 50 bedeutet eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität verglichen mit der mittleren gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Normalbevölkerung; bei einem T-Score über 50 ist es umgekehrt.

Tabelle 24: Anzahl Items pro Domäne und Gewichtung der Domänen in den Component Summaries PCS und MCS

Domäne (Anzahl Items) ^a	Koeffizienten	
	PCS	MCS
körperliche Funktionsfähigkeit (10)	0,42402	-0,22999
körperliche Rollenfunktion (4)	0,35119	-0,12329
körperlicher Schmerz (2)	0,31754	-0,09731
allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5)	0,24954	-0,01571
Vitalität (4)	0,02877	0,23534
soziale Funktionsfähigkeit (2)	-0,00753	0,26876
emotionale Rollenfunktion (3)	-0,19206	0,43407
psychisches Wohlbefinden (5)	-0,22069	0,48581

a. Nur 35 der 36 Items werden zur Berechnung des PCS und des MCS verwendet.
 MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary

Wie aus Tabelle 24 hervorgeht, sind die Koeffizienten je Domäne und Component Summary (PCS, MCS) positiv oder negativ. Der Einbezug von negativen Koeffizienten führt dazu, dass die Minima und Maxima des PCS und MCS nicht berechnet werden können, indem allen Items jeweils der beste oder der schlechteste Wert zugeordnet wird (Szenario 1 in Tabelle 25). Wird die Skalenspannweite dagegen berechnet, indem die Items jeweils so angekreuzt werden, dass der PCS bzw. MCS maximiert bzw. minimiert werden, ergibt sich eine größere Skalenspannweite (Tabelle 25, Szenario 2 berechnet mittels Normstichprobe 1998 und Szenario 3 berechnet mittels Normstichprobe 2009). Neben den berechneten möglichen Skalenspannweiten (Szenarien 1, 2 und 3) liegen im Manual des SF-36 [40] die empirischen Minima und Maxima in der Normstichprobe von 2009 vor (Tabelle 25, Szenario 4).

Tabelle 25: Minima und Maxima des PCS und MCS des SF-36 in verschiedenen Szenarien

	Szenario 1: Items des SF-36 mit jeweils niedrigstem bzw. höchstmöglichem Wert (berechnet mittels Normstichprobe 1998) ^a		Szenario 2: Minimierung bzw. Maximierung des PCS bzw. MCS (berechnet mittels Normstichprobe 1998) ^a		Szenario 3: Minimierung bzw. Maximierung des PCS bzw. MCS (berechnet mittels Normstichprobe 2009) ^b		Szenario 4: Beobachtete Werte in der Normstichprobe 2009 ^c	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
PCS	22,4	59	0,7	80,7	5,0	79,8	7,3	70,1
MCS	10,6	62,3	-8,8	81,6	-3,3	80,1	5,8	69,9

a. eigene Berechnung
 b. Persönliche Mitteilung, QualityMetric [41]c. Angabe in Table 7.1 des Manuals des SF-36 [40]
 Max: Maximum; MCS: Mental Component Summary; Min: Minimum; PCS: Physical Component Summary

Von den in Tabelle 25 bestimmten theoretischen Minima und Maxima (Szenarien 1, 2 und 3) sind die Werte gemäß Szenario 1 als Grundlage zur Bestimmung eines Responsekriteriums

nicht geeignet, da sie nicht die maximal mögliche Skalenspannweite umfassen. Die Minima und Maxima gemäß Szenarien 2 und 3 umfassen zwar die maximal mögliche Skalenspannweite; sie werden aber in der Praxis nicht auftreten, weil die negativen Koeffizienten zur Berechnung der Component Summaries (siehe Tabelle 24, z. B. in der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit 0,42 für den PCS und -0,23 für den MCS) dazu führen, dass Minima und Maxima nur dann erreicht werden können, wenn eine maximale mentale Beeinträchtigung mit einer minimalen körperlichen Beeinträchtigung (und umgekehrt) einhergeht. Ein solches Szenario ist sehr unwahrscheinlich.

Daher wird für die beiden Component Summaries des SF-36 die Skalenspannweite der empirischen Minima und Maxima aus der Normstichprobe von 2009 (Szenario 4) für die Bestimmung des Responsekriteriums (15 % der Skalenspannweite) verwendet. Bei einem Minimum von ca. 7 (PCS) bzw. 6 (MCS) und einem Maximum von ca. 70 für beide Domänen (siehe Tabelle 25) resultiert eine Skalenspannweite von ca. 63 (PCS) bzw. 64 (MCS), wodurch sich bei 15 % der Skalenspannweite ein Responsekriterium von knapp 10 Punkten für die beiden Component Summaries ergibt (PCS: 9,4; MCS: 9,6). Die vom pU im Dossier verwendeten 15 Punkte für das Responsekriterium entsprechen damit nicht 15 % der Skalenspannweite, die entsprechenden Analysen werden deshalb für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Stattdessen werden die Analysen der kontinuierlichen Daten verwendet.

Anhang D – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jacqueline	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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