Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Tofacitinib

Vom 19. Oktober 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 29
4. Verfahrensablauf ... 29
5. Beschluss ... 31
1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 32
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 46
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 46
4. Therapiekosten ... 47
6. Anhang ... 51
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 51

B. Bewertungsverfahren ... 65

1. Bewertungsgrundlagen ... 65
2. Bewertungsentscheidung ... 65
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 65
2.2 Nutzenbewertung ... 65
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 65
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 65
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 65
2.2.4 Therapiekosten ... 65

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 66

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 67
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 72
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 73

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 73
5. Auswertung der Stellungnahmen 75
5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH 75
5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 204
5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG 224
5.4 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 236
5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG 242
5.6 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH 249
5.7 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 262
5.8 Stellungnahme des Berufsverbands Deutscher Rheumatologen (BDRh) 273
5.9 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 279
5.10 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. 296
5.11 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 306
5.12 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH 322
5.13 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH 330
5.14 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH 351
D. Anlagen 356
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 356
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 382

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tofacitinib ist der 1. Mai 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 26. April 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Tofacitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tofacitinib (Xeljanz®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

a) für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[2] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:
   - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

b) Für bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
   - Biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

---

[1] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

c) für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

- Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis steht eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Verfügung. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:

- Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAIDs/NSAR), wobei diese rein symptomatisch zum Einsatz kommen.
- Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide), z. B. Prednisolon, Methylprednisolon
- Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Basistherapeutika“, cDMARDs), z.B. MTX, Leflunomid, Sulfasalazin
- Weitere Wirkstoffe: D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin
- Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Biologika“, bDMARDs): TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab), Abatacept, Anakinra, Rituximab, Tocilizumab, JAK-Inhibitor (Baricitinib) und Sarilumab

Einige Wirkstoffe werden gemäß Zulassung nur bei schweren Formen der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, z.B. Rituximab, Ciclosporin oder Azathioprin. Diese Wirkstoffe kommen somit nur für einen Teil der Patienten in Frage und stellen keine zweckmäßige Vergleichstherapie für einen Großteil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation dar.

zu 2.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3.

Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 21. September 2017 in dem Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis für Baricitinib vor. Es liegt ein Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28. Juni 2013 über eine vergleichende Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis zu den Wirkstoffen Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra und Tocilizumab vor. Des Weiteren liegt ein vorläufiger Berichtsplan des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 21. Februar 2017 über biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis vor. Darüber hinaus sind die Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Leflunomid zu berücksichtigen. Die Therapiehinweise für Celecoxib und Etanercept sind nach Veröffentlichung der entsprechenden Beschlüsse im Bundesanzeiger rechtskräftig aufgehoben.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in

a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[2] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben,
b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist,
c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.

In der Zweitlinientherapie werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren[2] unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie

mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der European League Against Rheumatism[3] (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird.

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientenkollektive als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Weiterhin wurde von den Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen, sodass eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe im vorliegenden Fall als gerechtfertigt angesehen wird. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch die Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

Die Leitlinie der EULAR[3] empfiehlt den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF-alpha-Inhibitoren. Gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab mit einem von der TNF-alpha-Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt wurde. Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den genannten Gruppen sind neben Zulassungsstatus und Erprobungsgrad ebenso Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch für Patienten mit

[3] Smolen JS, *et al*. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Abatacept und Golimumab sind nur in Kombination mit MTX, demnach nur für Patientenpopulation b2, zugelassen.

Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie“ sind explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapie nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Seit Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe ebenso der Einsatz eines TNF-alpha-Inhibitors als zweckmäßig anzusehen.

Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet.

Demnach ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ein Wechsel der bDMARD-Therapie unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit zweckmäßig. Die Therapie sollte immer in Abhängigkeit von der Vortherapie gewählt werden und je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

Der JAK-Inhibitor Baricitinib sowie der Interleukin-Inhibitor Sarilumab stehen erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung. Daher werden diese als nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten wie folgt bewertet:

Änderungen gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund patientenübergreifender Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD vorgelegt. In der ORAL STANDARD-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden sowohl „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ als auch „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ eingeschlossen, die sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologika-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (Biologika-naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens (neue Patientengruppe b) durchgeführt wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils eines neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition auf Grundlage einer größeren Population möglich.

a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[2] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[2] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:
Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib (weder als Monotherapie, noch in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

b) bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist

Für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist (darunter sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch

Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben), ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation b1:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib als Monotherapie (bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Daten vorgelegt, so dass der Zusatznutzen von Tofacitinib in Kombination mit MTX nicht belegt ist.

Begründung für Patientenpopulation b2:

Basis der Nutzenbewertung sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Phase-III-Studien ORAL STANDARD (A3921064) sowie ORAL STRATEGY (A3921187) inklusive einer metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien. Bei der Studie ORAL STANDARD handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, 52-wöchige RCT im Parallelgruppendesign. Eingeschlossen wurden insgesamt 717 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben. Randomisiert wurden diese Patienten auf 5 Studienarme, wobei für die nachfolgende Nutzenbewertung die beiden Placebo+MTX-Arme sowie der Studienarm mit einer nicht zulassungskonformen Tofacitinib-Behandlung (10 mg BID, d.h. zweimal täglich) keine Relevanz haben. Die Nutzenbewertung basiert demnach auf den Daten der beiden relevanten Studienarme Tofacitinib+MTX (Interventionsarm) sowie Adalimumab+MTX (Vergleichsarm). Im Interventionsarm (n=204) wurde eine orale Behandlung mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib durchgeführt, während im Vergleichsarm (n=204) Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie zulassungskonform alle 2 Wochen als subkutane Injektion verabreicht wurde. Sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm erfolgte jeweils eine subkutane Placebo-Injektion bzw. eine orale Placebo-Gabe zur Verblindung. In beiden Armen wurde die individuelle, stabile (orale oder parenterale) MTX-Dosis der letzten 6 Wochen vor Studieneinschluss fortgeführt und gegebenenfalls im Rahmen einer Rescue-Therapie zeitlich begrenzt die Einnahme von Analgetika (Paracetamol oder Opioide), NSAIDs und/oder oralen Kortikosteroiden ermöglicht. Die Studiendauer betrug 52 Wochen. Die Studie ORAL STANDARD untersuchte als primäre Endpunkte die ACR20-Response (20-%ige Verbesserung in den ACR-Kriterien) zu Woche 24, den körperlichen Funktionssstatus (HAQ-DI) zu Woche 12 sowie die Krankheitsaktivität (DAS28-ESR < 2,6) zu Woche 24; als sekundäre Endpunkte wurden weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zu Woche 24 und zu Woche 52 erfasst.

Die zweite für die Nutzenbewertung relevante Phase-III-Studie ORAL STRATEGY ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie mit einer Studiendauer von 12 Monaten. Eingeschlossen wurden (analog zur Studie ORAL STANDARD) Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben. Insgesamt wurden 1152 Patientinnen und Patienten auf die Arme Tofacitinib (n=386), Tofacitinib+MTX (n=378) und Adalimumab+MTX (n=388) randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind lediglich die Studienarme Tofacitinib+MTX sowie Adalimumab+MTX

relevant. Auch in dieser Studie wurde die Studienmedikation (inklusive MTX als Begleitbehandlung) analog zur Studie ORAL STANDARD in beiden Armen zulassungsgemäß verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studie ORAL STRATEGY war die ACR50-Response (50-%ige Verbesserung in den ACR-Kriterien) von Studienbeginn bis Monat 6. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen erhoben.

Da es sich bei der rheumatoiden Arthritis um eine chronische Erkrankung mit Langzeittherapie handelt, wurde für die vorliegende Bewertung der Datenschnitt zu Woche 52 abgebildet und herangezogen.
Innerhalb der relevanten Studienarme Tofacitinib+MTX bzw. Adalimumab+MTX sind nicht jeweils alle eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung in der vorliegenden Fragestellung geeignet, so dass jeweils nur diejenigen Teilpopulationen der beiden Studienarme betrachtet werden, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen. Dabei handelt es sich jeweils um diejenigen Patienten der Studienarme Tofacitinib+MTX bzw. Adalimumab+MTX, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren cDMARDs ansprachen. In die Auswertung fließen demnach einerseits Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD (hier MTX) ein [für die Studie ORAL STANDARD insg. 157 Patienten (n=81 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=76 im Adalimumab+MTX-Arm) sowie für die Studie ORAL STATEGY insgesamt 457 Patienten (n=241 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=216 im Adalimumab+MTX-Arm)], und andererseits Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs ein [für die Studie ORAL STANDARD insgesamt 206 Patienten insgesamt (n=102 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=104 im Adalimumab+MTX-Arm) sowie für die Studie ORAL STATEGY insgesamt 241 Patienten insgesamt (n=106 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=135 im Adalimumab+MTX-Arm)]. Auch wenn diese beiden Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar.

Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Tofacitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt hier hilfsweise entsprechend der im Dossier vorgelegten Aufteilung der Patientenpopulationen nach Vortherapie, da keine Darstellung der Ergebnisse der gesamten Population b2 vorliegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation b2

Mortalität

Für die Gesamtmortalität liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor. In beiden Studien wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. In der Gesamtstudienpopulation der relevanten Studienarme traten ein bzw. zwei Todesfälle jeweils in einem der beiden Studienarme während der Beobachtungszeit auf. Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (CDAI ≤ 2,8), niedriger Krankheitsaktivität (DAS28-ESR ≤ 3,2), krankheitsspezifischer Symptome (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Schmerz, Fatigue, Schlafprobleme), Krankheitsaktivität sowie körperlicher Funktionsstatus dargestellt.

Remission (CDAI ≤ 2,8)

Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da Janus-Kinase-Inhibitoren (darunter auch Tofacitinib) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, als besser geeignet angesehen.

Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI ≤ 2,8 operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten in der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD unter Tofacitinib+MTX oder Adalimumab+MTX bei Einbeziehung der Ergebnisse beider Einzelstudien sowie der Metaanalyse annähend gleich viele Patienten eine Remission (Gesamt-RR: 0,98 [0,69; 1,40]; p-Wert=0,919). In der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs lässt sich in der Studie ORAL STRATEGY ein signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX beobachten (RR: 1,81 [1,07; 3,07]; p-Wert=0,028). Aus der Studie ORAL STANDARD sowie der Metaanalyse beider Studien lässt sich jedoch kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX ableiten (Gesamt-RR: 1,46 [0,96; 2,21]; p-Wert=0,076).

Der Endpunkt „Remission“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI), den DAS28-4 ESR bzw. CRP sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Die für den Endpunkt „Remission“ durch die Operationalisierung als CDAI ≤ 2,8 vorhandenen Effekte lassen sich durch keine der weiteren abgebildeten Operationalisierungen der Remission bestätigen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX weder ein positiver, noch ein negativer Effekt.

Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)

Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR ≤ 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2) zeigt sich unabhängig von der Vortherapie in der Studie ORAL STANDARD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Tofacitinib+MTX und dem Vergleichsarm Adalimumab+MTX. In der Studie ORAL STRATEGY hingegen zeigt sich für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (RR: 0,74 [0,56; 0,97]; p-Wert=0,028), der sich auch in der Metaanalyse für diese Teilpopulation als statistisch signifikant abbildet (Gesamt-RR: 0,74 [0,58; 0,95]; p-Wert=0,018). Für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs zeigen sich weder in der Studie ORAL STRATEGY noch in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede.

Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den DAS28-4 CRP, den SDAI, den CDAI sowie über das Ansprechen nach EULAR (DAS28-4 basiert) erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ weitere Operationalisierungen unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR ≤ 3,2 beobachtete Nachteil bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD für Tofactinib+MTX gegenüber der Vergleichsintervention durch keinen der weiteren Auswertungen (DAS28-4 CRP, SDAI, CDAI) bestätigt; in der Gesamtschau wird daher für die niedrige Krankheitsaktivität weder ein Vorteil, noch ein Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX abgeleitet.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

In den Studien wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad des Druckschmerzes der Gelenke ermittelt und die Auswertung u.a. auf Basis von 28 Gelenken durchgeführt. Für den Anteil der Patienten mit ≤ 1 druckschmerzhaftes Gelenk zu Woche 52 lässt sich unabhängig von der Vortherapie weder in den beiden Studien, noch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX ableiten.

Anzahl geschwollener Gelenke

In den Studien wurden 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad der Schwellung der Gelenke ermittelt. Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung des Anteils der Patienten mit ≤ 1 geschwollenem Gelenk zu Woche 52 lässt sich ebenfalls unabhängig von der Vortherapie weder in einer der beiden Studien, noch in der metaanalytischen Betrachtung der beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX feststellen.

Schmerz (VAS)

Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Weder in den beiden Studien, noch in der Metaanalyse der beiden Studien zeigt sich unabhängig von der Vortherapie für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Krankheitsaktivität (VAS über Patient Global Assessment of Arthritis [PatGA])

Die patientenberichtete Krankheitsaktivität stellt für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In den Studien wurde die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer aktuellen Beeinträchtigung durch ihre rheumatoide Arthritis zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keinerlei Beeinträchtigung“ und ein Wert von 100 mm „höchste Beeinträchtigung“ bedeutet.

Sowohl in der Studie ORAL STRATEGY (MD -6,91 [-13,20; -0,62]; p-Wert=0,031) als auch in den metaanalytischen Auswertungen der beiden Studien (ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD) (MD -6,17 [-10,79; -1,56]; p-Wert=0,009) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs. Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges’ g: -0,28 [-0,49; -0,07]). In der Studie ORAL STANDARD zeigt sich kein Unterschied für diese Teilpopulation. Die Vorteile von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX bestätigen sich für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD weder in einer der beiden Studien, noch in der Metaanalyse der Studien. In der Gesamtschau wird daher kein Vorteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX abgeleitet.

Fatigue (Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)

Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue, erhoben mittels des validierten Selbstbewertungsinstruments FACIT-F, zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 in den beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Effekt im Vergleich der Behandlungsarme.

Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um ≥ 0,22 Punkte)

Der Patientenfragebogen (Health Assessment Questionnaire - Disability Index, HAQ-DI) erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens. Er besteht aus 8 Domänen (Anziehen/Ankleiden, Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und Allgemeine tägliche Aktivitäten). Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet, wobei ein Wert von 0 „ohne Schwierigkeiten“ und ein Wert von 3 „unfähig zur Durchführung“

entspricht. Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Funktionsstatus berechnet. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um ≥ 0,22 Punkte) zeigt sich unabhängig von der Art der Vortherapie in beiden Studien und in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Vorteil zwischen den Behandlungsgruppen.

Schlafprobleme (Medical Outcome Study (MOS)-Schlafscore)

Bei dem MOS Schlafscore handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung von Schlafproblemen bei Patienten und Patientinnen mit rheumatoider Arthritis. Der Fragebogen umfasst insgesamt 12 Items zu unterschiedlichen Aspekten von Schlafproblemen, aus denen sich insgesamt 7 verschiedene Skalen ableiten lassen. Für die Indikation rheumatoide Arthritis wurden insbesondere 3 der 7 Skalen validiert. Die Items und Skalen werden jeweils in einem Wertebereich von 0 bis 100 beantwortet, wobei ein höherer Wert auf größere Schlafprobleme hinweist. Für den Endpunkt Schlafprobleme (MOS Schlafscore) liegen für die Studie ORAL STANDARD keine verwertbaren Daten vor. In der Studie ORAL STRATEGY wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Lebensqualität

Health Survey Short Form 36 (SF-36)

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 v2akut herangezogen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich zur Auswertung als mittlere Veränderung im Summenscore vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 2,5 werden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da in der vorliegenden Indikation eine MID ≥ 2,5 für die Summenskalen des SF-36 nicht als valide angesehen wird.

SF-36v2 akut-körperlicher Summenscore

Aus den Auswertungen zur mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores des SF-36v2akut zu Woche 52 lässt sich unabhängig von der Art der Vortherapie für beide Studien und die Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten eines der beiden Therapieregimes ableiten.

SF-36v2 akut-psychischer Summenscore

Auch für die Auswertungen zur mittleren Veränderung des psychischen Summenscores des SF-36v2akut zu Woche 52 zeigte sich in beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie ORAL STRATEGY zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs (MD 2,58 [0,16; 5,01]; p-Wert=0,036). Dieser Effekt

bestätigt sich jedoch weder in der Studie ORAL STANDARD, noch in der metaanalytischen Auswertung der beiden Studien. Auch bildet sich der Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in den Auswertungen für die Teilpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD weder in einer der beiden Studien, noch in der Metaanalyse der Studien ab. In der Gesamtschau wird daher kein Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX abgeleitet.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich, in Abhängigkeit von der Vortherapie, für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Studie ORAL STANDARD (15,7 % vs. 5,1 %; RR 3,05 [1,04; 8,97]; p=0,030). Die Studie ORAL STRATEGY sowie die Metaanalyse beider Studien bestätigen die negativen Effekte von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für diese Teilpopulation nicht; Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mehrere cDMARDs zeigt sich weder für die beiden Einzelstudien, noch für die Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt.

Des Weiteren ergibt sich für den Endpunkt SUE für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD für die Studie ORAL STANDARD eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten unter 65 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil. Diese Effektmodifikation ist jedoch nicht konsistent zwischen den beiden Studien. Die metaanalytische Auswertung der beiden Studien ergab ebenfalls keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, so dass diese in der Gesamtschau als nicht relevant eingestuft wird.

Abbruch wegen UE

Für den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich in beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Infektionen

Für den patientenrelevanten Endpunkt Infektionen (UE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich ebenfalls in beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Weitere Spezifische UE, Schwerwiegende Infektionen

Eine vollständige Gesamtübersicht der häufigen UE und SUE, differenziert nach Krankheitskonzepten/Organsystemen (als SOCs[4] und PT[5] nach MedDRA[6]), legte der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation für keine der beiden Studien

[4] System Organ Classes
[5] Preferred Term
[6] Medical Dictionary for Regulatory Activities

vor. Eine Auswahl weiterer spezifischer UE konnte nicht getroffen werden, da Auswertungen zu häufigen UE, SUE und Abbrüchen wegen UE für die relevanten Teilpopulationen fehlen.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen (SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) legte der Unternehmer für den Endpunkt lediglich eine Auswertung für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD vor. Auf Basis eigener Auswertungen ergaben sich für die beiden Teilpopulationen für schwerwiegende Infektionen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2

Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen, liegt aufgrund der Zusammenlegung der Patientenpopulationen keine Auswertung der gesamten Patientenpopulation für beide Studien vor. Daher wurden hilfsweise die Auswertungen der beiden Teilpopulationen (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und Vorbehandlung mit einem cDMARD sowie Patienten mit Vorbehandlung mit mehreren cDMARDs) aufgeführt und hier dargestellt. Auch wenn die beiden ursprünglichen Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn einer bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Dies ermöglicht des Weiteren eine validere Aussage zu den patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Sicherheitsprofil, da die Auswertungen auf einer größeren Patientenzahl basieren.

Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität weder anhand der Remission, noch anhand der niedrigen Krankheitsaktivität statistisch signifikante Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Auch lassen sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen weder für die patientenrelevanten Symptome Fatigue, Schmerzen, Krankheitsaktivität oder geschwollene/ druckschmerzhafte Gelenke, noch für den körperlichen Funktionsstatus ableiten.

In der Kategorie der Lebensqualität (erfasst mithilfe des generischen Instruments SF-36v2 akut) ergeben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und der Vergleichsbehandlung mit Adalimumab+MTX.

In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich auch hier insgesamt kein höherer Schaden von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.

In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie Lebensqualität für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX weder positive, noch negative Effekte; in den hier betrachteten Endpunkten ergibt sich für bDMARD-naive Patienten, für die eine bDMARD-Therapie erstmalig in Frage kommt, keine Unterschiede. Die Nachteile von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX bei den Nebenwirkungen aus der Studie ORAL STANDARD beschränken sich auf die Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD (n=161) und werden in der Studie ORAL STRATEGY (n=457) und in der Metaanalyse nicht bestätigt, so dass für Tofacitinib+MTX gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX kein Zusatznutzen abgeleitet wird. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie des Addendums erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Adalimumab+MTX für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als nicht belegt.

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation c für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Die mit der Stellungnahme eingereichten Auswertungen für die Patientenpopulation c datieren vom 11. Januar 2017. Es ist somit nicht ersichtlich, inwieweit diese vollständigen Auswertungen tatsächlich nicht schon zum für die Dossiereinreichung maßgeblichen Zeitpunkt (1. Mai 2017) vorgelegt werden konnten. Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass die Daten auch schon zu einem früheren Zeitpunkt hätten vorgelegt werden können. Mithin können die mit der Stellungnahme nachgereichten Daten als verfristet eingereicht angesehen werden und wurden somit im laufenden Nutzenbewertungsverfahren nicht mehr berücksichtigt.

Nach § 35a Abs. 1 Satz 3 bis 5 SGB V i.V.m. § 5 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV ist der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV nachzuweisen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die von ihm vorzulegenden Nachweise spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen (§ 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV), er hat keine Amtsermittlungspflicht (vgl. § 5 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV). Daraus ergibt sich, dass der G-BA nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat.

Zwar ist es nach 5. Kapitel § 19 Abs. 2 VerfO grundsätzlich nicht ausgeschlossen, dass ein pharmazeutischer Unternehmer in Reaktion auf die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 2 SGB V ergänzende Unterlagen bzw. Daten im Stellungnahmeverfahren einreichen kann, die der G-BA im Rahmen der Beschlussfassung nach § 35a Abs. 3 SGB V auch berücksichtigt. Nach dem Sinn und Zweck der Verfahrensqualität der Nutzenbewertung sichernden Fristenregelungen in § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V i.V.m. § 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV kann dies jedoch insbesondere nicht für solche Unterlagen und Daten gelten, die der pharmazeutische Unternehmer zunächst zur Vorbereitung eines Dossiers in Befolgung der ihm obliegenden Darlegungs- und Beweispflichten zum Nachweis eines Zusatznutzens erstellt, sie aber anschließend nicht zum maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorlegt. Denn ein solches Vorgehen steht mangels inhaltlicher Nachvollziehbarkeit der mit

dem Dossier eingereichten Daten nicht nur der Erstellung einer gesetzeskonformen Nutzenbewertung entgegen, sondern nimmt auch den nach § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V stellungnahmeberechtigten Personen und Organisationen die Möglichkeit, ihr Stellungnahmerecht in einer für die Nutzenbewertung zweckverwirklichenden Weise auszuüben.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tofacitinib für Patientenpopulation b2 findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden, die zuvor vom G-BA gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO bestimmt wird. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist (Patientenpopulation b2, darunter sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben), legte der pharmazeutische Unternehmer eine getrennte Auswertung entsprechend der vorangegangenen Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Aufteilung der Patientenpopulationen vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird abweichend davon eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen (neue Patientengruppe b), als sinnvoll erachtet. Auch wenn sich diese beiden Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterscheiden, ist der G-BA im Nachgang zur mündlichen Anhörung zu der Schlussfolgerung gelangt, dass die Patienten mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar sind und demnach eine Zusammenfassung zu einer Patientenpopulation als sachgerecht angesehen wird. Die im Rahmen dieses Nutzenbewertungsverfahrens vorgelegten Auswertungen der Teilpopulationen aus den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sowie die metaanalytische Auswertung der Teilpopulationen der beiden Studien lassen nicht mit hinreichender Sicherheit eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens für das von der Gruppe b2 umfasste Gesamtpatientenkollektiv zu. Es kann nicht mit ausreichender Sicherheit gewährleistet werden, dass die Auswertung der Gesamtpopulation nicht zu abweichenden Ergebnissen führt. Diese Unsicherheit betrifft insbesondere die beiden patientenrelevanten Endpunkte SUE und schwerwiegende Infektionen. Auch unter Berücksichtigung des neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition und dem damit verbundenen potentiell komplexen Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren erscheint eine abschließende Beurteilung des Zusatznutzens von Tofacitinib auf Basis der nach Vortherapie getrennt vorgelegten Auswertungen für die Gesamtpopulation nur mit Unsicherheiten möglich. Der G-BA erachtet es als sachgerecht, den Beschluss über den

Zusatznutzen von Tofacitinib für die Patientenpopulation b2 zu befristen. Die vorhandenen Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus den beiden direkten Vergleichsstudien ORAL STANDARD sowie ORAL STRATEGY sind nach Ablauf der Befristung in Form einer gemeinsamen Auswertung der beiden Studien sowie der Metaanalyse für das im laufenden Verfahren zusammengefassten Patientenkollektiv (Patientenpopulation b2) im Dossier vorzulegen. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von 6 Monaten als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tofacitinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tofacitinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein erneutes Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Tofacitinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2 einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf den Beschluss des G-BA zu Baricitinib im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017[7] stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xeljanz® (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. September 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu Infektionen.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

[7] Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2017).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruch-kriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib	2 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	365
ggf. Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Leflunomid	1 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Sulfasalazin	2-3 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Chloroquin-phosphat	1 x täglich	kontinuierlich	kontinuierlich	322[8]
Hydroxychloroquin-sulfat	1-2 x täglich[9]	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1				
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Etanercept	1 x	kontinuierlich	kontinuierlich	52

[8] Entsprechend der Fachinformation können kumulative Gesamtdosierungen von 1 g Chloroquin pro Kilogramm Körpergewicht oder 50 – 100 g Gesamtdosis zu einer Schädigung der Retina führen. Deshalb sollte eine kumulative Gesamtdosis 50 g Chloroquin nicht überschritten werden. Daraus resultiert, dass bei einer täglichen Einnahme von 250 mg Chloroquinphosphat die kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin nach 322 Therapietagen erreicht wird und somit maximal 322 Behandlungstage pro Jahr in die Jahrestherapiekosten eingehen.

[9] Für Hydroxychloroquinsulfat sieht die Fachinformation zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine Erhaltungsdosis von einer Filmtablette 1-2 mal täglich vor, was einer Dosierung von 200-400 mg/Tag entspricht; die Dosierung ist gewichtsabhängig anzupassen. Bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg ergibt sich laut Fachinformationsempfehlung das Einnahmeschema von 2 Tabletten à 200 mg täglich. Die Anfangsdosis von 2- bis 3-mal täglich 400-600 mg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	wöchentlich[10]			
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2				
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Etanercept[10]	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Golimumab	1 x monatlich	kontinuierlich	kontinuierlich	12
Abatacept	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Etanercept[10]	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	kontinuierlich	26
Golimumab	1 x monatlich	kontinuierlich	kontinuierlich	12
Abatacept	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52

[10] Für die 50 mg Dosierung sind Biosimilars auf dem Markt verfügbar, so dass die Jahrestherapiekosten für die 1x wöchentlich 50 mg Dosierung wirtschaftlicher sind und hier dargestellt werden.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	kontinuierlich	52
Rituximab	2x pro Zyklus in Woche 1+3; max. 2 Zyklen pro Jahr	kontinuierlich	2	2 - 4

Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg[11], entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib	5 mg	10 mg/Tag	56 Tab	730 Tab
ggf. Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/ Woche	30 Tab	52 -104 Tab

[11] Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/ Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Leflunomid	10 - 20 mg	10 - 20 mg/Tag	100 Tab	365 Tab
Sulfasalazin	500 mg	2000-3000 mg/Tag	300 Tab	1460 - 2190 Tab
Chloroquin-phosphat	250 mg	250 mg/Tag	100 Tab	322 Tab
Hydroxy-chloroquinsulfat	200 mg	400 mg/Tag	100 Tab	730 Tab
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1				
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/ Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Golimumab	50 mg	50 mg/Monat	3 FS	12 FS
Abatacept	125 mg	125 mg/Woche	12 FP	52 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/ Woche	30 Tab	52 -104 Tab
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Golimumab	50 mg	50 mg/Monat	3 FS	12 FS
Abatacept	125 mg	125 mg/Woche	12 FP	52 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS
Rituximab	500 mg	2x je 1000 mg pro Zyklus; max. 2 Zyklen pro Jahr	1 DF	4 - 8 DF

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertigpen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; Tab: Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tofacitinib	4641,56 € (5 mg; 182 Tab.)	4377,98 € [1,77 €[12]; 261,81 €[13]]
ggf. Methotrexat	33,42 €[14] (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 €[12], 1,77 €[13]]
ggf. Methotrexat	41,29 €[14] (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 €[12], 2,40 €[13]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a		
Methotrexat	33,42 €[14] (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 €[12], 1,77 €[13]]
Methotrexat	41,29 €[14] (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 €[12], 2,40 €[13]]
Leflunomid	237,04 €[14] (10 mg; 100 Tab.)	217,39 € [1,77 €[12]; 17,88 €[13]]
Leflunomid	409,46 €[14] (20 mg; 100 Tab.)	376,17 € [1,77 [12]; 31,52 €[13]]
Sulfasalazin	77,90 €[14] (500 mg; 300 Tab.)	70,84 € [1,77 €[12]; 5,29 €[13]]
Chloroquin-phosphat	31,56 €[14] (250 mg; 100 Tab.)	28,16 € [1,77 €[12]; 1,63 €[13]]

[12] Rabatt nach § 130 SGB V
[13] Rabatt nach § 130a SGB V
[14] Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Hydroxychloro-quinsulfat	31,56 €[14] (200 mg; 100 Tab.)	28,16 € [1,77 €[12]; 1,63 €[13]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1		
Adalimumab	5231,36 € (40 mg; 6 FP)	4934,10 € [1,77 €[12]; 295,49 €[13]]
Etanercept	4231,35 € (50 mg; 12 FS)	3991,20 € [1,77 €[12]; 238,38 €[13]]
Certolizumab pegol	4610,45 € (200mg; 6 FP)	4348,65 € [1,77 €[12]; 260,03 €[13]]
Tocilizumab	5231,36 € (162 mg; 12 FS)	4934,10 € [1,77 €[12]; 295,49 €[13]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2		
Methotrexat	33,42 €[14] (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 €[12], 1,77 €[13]]
Methotrexat	41,29 €[14] (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 €[12], 2,40 €[13]]
Adalimumab	5231,36 € (40 mg; 6 FP)	4934,10 € [1,77 €[12]; 295,49 €[13]]
Etanercept	4231,35 € (50 mg; 12 FS)	3991,20 € [1,77 €[12]; 238,38 €[13]]
Certolizumab pegol	4610,45 € (200mg; 6 FP)	4348,65 € [1,77 €[12]; 260,03 €[13]]
Golimumab[15]	5308,97 € (50 mg; 3 FS)	5007,28 € [1,77 €[12]; 299,92 €[13]]
Abatacept[15]	4414,53 € (125 mg; 12 FP)	4163,92 € [1,77 €[12]; 248,84 €[13]]
Tocilizumab	5231,36 € (162 mg; 12 FS)	4934,10 € [1,77 €[12]; 295,49 €[13]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c		
Methotrexat	33,42 €[14] (7,5 mg; 30 Tab.)	29,88 € [1,77 €[12], 1,77 €[13]]
Methotrexat	41,29 €[14] (10 mg; 30 Tab.)	37,12 € [1,77 €[12], 2,40 €[13]]
Adalimumab	5231,36 € (40 mg; 6 FP)	4934,10 € [1,77 €[12]; 295,49 €[13]]
Etanercept	4231,35 € (50 mg; 12 FS)	3991,20 € [1,77 €[12]; 238,38 €[13]]
Certolizumab pegol	4610,45 € (200mg; 6 FP)	4348,65 € [1,77 €[12] 260,03 €[13]]

[15] nur in Kombination mit MTX zugelassen

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Golimumab[15]	5308,97 € (50 mg; 3 FS)	5007,28 € [1,77 €[12]; 299,92 €[13]]
Abatacept[15]	4414,53 € (125 mg; 12 FP)	4163,92 € [1,77 €[12]; 248,84 €[13]]
Tocilizumab	5231,36 € (162 mg; 12 FS)	4934,10 € [1,77 €[12]; 295,49 €[13]]
Rituximab[15]	1644,48 € (500 mg; 1 DF)	1552,07 € [1,77 €[12]; 90,64 €[13]]

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertigpen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; Tab: Tabletten

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b und c (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept, Tocilizumab, Rituximab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab Pegol oder Golimumab oder Rituximab oder Abatacept eingeleitet wird.

Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Tofacitinib ebenfalls erforderlich.

Da für die Patientenpopulationen b und c daher kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss verzichtet.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander

abgestimmte Schritte erforderlich[16]. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Tofacitinib Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Tofacitinib Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab Rituximab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Tofacitinib Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab Rituximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,01 €	16,01 €
Tofacitinib Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Rituximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)[17]	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823)[18]	1	89,50 €	89,50 €

[16] „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf
[17] Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv
[18] Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 23. Juni 2016, eingegangen am 23. Juni 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. August 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. August 2016 statt.

Am 26. April 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. April 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tofacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 12. September 2017 statt.

Mit Schreiben vom 12. September 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. September 2017 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Oktober 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	4. September 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. September 2017 5. Oktober 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib

Vom 19. Oktober 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 10. Oktober 2017 (BAnz AT 08.11.2017 B5), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tofacitinib wie folgt ergänzt:

Tofacitinib

Beschluss vom: 19. Oktober 2017
In Kraft getreten am: 19. Oktober 2017
BAnz AT 21.11.2017 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. März 2017):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[19] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

[19] 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

b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist:

b1) Tofacitinib in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab + MTX:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[1] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Es liegen keine relevanten Daten vor.

b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist

b1) Tofacitinib in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

Es liegen keine relevanten Daten vor.

b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Datenschnitt jeweils zu Woche 52) sowie der Metaanalyse in Abhängigkeit von der Vortherapie

Auswertung der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[19], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen:

Endpunktkategorie	**Tofacitinib + MTX**		**Adalimumab + MTX**		**Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX**
Endpunkt	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
Mortalität					
Gesamtmortalität					
ORAL STANDARD	79	0 (0)	75	k. A.[b]	–
ORAL STRATEGY	241	k. A.[c]	216	0 (0)	–
Morbidität					
Remission (CDAI ≤ 2,8)					
ORAL STANDARD	79	12 (15,2)	75	7 (9,3)	1,63 [0,68; 3,91]; 0,288
ORAL STRATEGY	241	40 (16,6)	216	41 (19,0)	0,87 [0,59; 1,30]; 0,505
Gesamt[d]					0,98 [0,69; 1,40]; 0,919
Remission (SDAI ≤ 3,3)					
ORAL STANDARD	79	12 (15,2)	75	6 (8,0)	1,90 [0,75; 4,80]; 0,176
ORAL STRATEGY	241	35 (14,5)	216	38 (17,6)	0,83 [0,54; 1,26]; 0,372
Gesamt[d]					0,97 [0,66; 1,41]; 0,868
Remission (boolesche Definition)					
ORAL STANDARD	79	7 (8,9)	75	4 (5,3)	1,66 [0,51; 5,45]; 0,402
ORAL STRATEGY	241	30 (12,5)	216	28 (13,0)	0,96 [0,59; 1,55]; 0,869
Gesamt[d]					1,05 [0,67; 1,63];

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
					0,843
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	70	16 (22,9)	64	19 (29,7)	0,77 [0,43; 1,36]; 0,530
ORAL STRATEGY	241	65 (27,0)	216	79 (36,6)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,028
Gesamt[d]					0,74 [0,58; 0,95]; 0,018
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 CRP ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	79	40 (50,6)	75	34 (45,3)	1,12 [0,80; 1,55]; 0,512
ORAL STRATEGY	241	113 (46,9)	216	118 (54,6)	0,86 [0,72; 1,03]; 0,098
Gesamt[d]					0,91 [0,78; 1,07]; 0,272
niedrige Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11)					
ORAL STANDARD	79	39 (49,4)	75	32 (42,7)	1,16 [0,82; 1,63; 0,407
ORAL STRATEGY	241	121 (50,2)	216	118 (54,6)	0,92 [0,77; 1,09]; 0,344
Gesamt[d]					0,97 [0,83; 1,13]; 0,690
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)					
ORAL STANDARD	79	40 (50,6)	75	30 (40,0)	1,27 [0,89; 1,80]; 0,190
ORAL STRATEGY	241	122 (50,6)	216	116 (53,7)	0,94 [0,79; 1,12]; 0,510
Gesamt[d]					1,01 [0,86; 1,18]; 0,925
druckschmerzhafte Gelenke[e] (≤ 1)					
ORAL STANDARD	79	24 (30,4)	75	22 (29,3)	1,04 [0,64; 1,68]; 0,922
ORAL STRATEGY	241	87 (36,1)	216	85 (39,4)	0,92 [0,72; 1,16]; 0,474
Gesamt[d]					0,94 [0,76; 1,16]; 0,575
geschwollene Gelenke[e] (≤ 1)					
ORAL STANDARD	79	36 (45,6)	75	34 (45,3)	1,01 [0,71; 1,42]; > 0,999
ORAL STRATEGY	241	123 (51,0)	216	119 (55,1)	0,93 [0,78; 1,10]; 0,385

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Gesamt[d]					0,94 [0,81; 1,10]; 0,462
Fatigue (FACIT-Fatigue)[f]					
ORAL STANDARD	79	37 (46,8)	75	41 (54,7)	0,86 [0,63; 1,17]; 0,515
ORAL STRATEGY	241	150 (62,2)	216	124 (57,4)	1,08 [0,93; 1,26]; 0,295
Gesamt[d]					1,03 [0,90; 1,18]; 0,683
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)[g]					
ORAL STANDARD	79	49 (62,0)	75	49 (65,3)	0,95 [0,75; 1,21]; 0,718
ORAL STRATEGY	241	150 (62,4)	216	143 (66,2)	0,94 [0,82; 1,08]; 0,377
Gesamt[d]					0,94 [0,84; 1,06]; 0,945

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert[i]
Morbidität							
Schmerz (VAS)							
ORAL STANDARD	60	56,2 (20,9)	−29,7 (28,3)	61	57,3 (24,4)	−29,1 (25,5)	−2,60 [−10,32; 5,12]; 0,509
ORAL STRATEGY	201	60,1 (23,0)	−33,4 (26,6)	174	61,7 (21,8)	−33,5 (29,8)	−0,38 [−4,75; 4,00]; 0,866
Gesamt[d]							−0,92 [−4,73; 2,89]; 0,636
Krankheitsaktivität (VAS)							
ORAL STANDARD	60	58,1 (21,7)	−29,6 (31,2)	61	58,8 (23,7)	−28,0 (29,6)	−3,49 [−11,48; 4,51]; 0,392
ORAL STRATEGY	201	60,9 (22,5)	−32,6 (27,7)	174	60,1 (22,8)	−32,1 (29,4)	0,78 [−3,62; 5,18]; 0,727
Gesamt[d]							−0,21 [−4,07; 3,64]; 0,914
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)							
ORAL STANDARD	Endpunkt nicht erhoben						
ORAL STRATEGY	keine verwertbaren Daten						
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)							
ORAL STANDARD	keine verwertbaren Daten						
ORAL STRATEGY	Endpunkt nicht erhoben						

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N[h]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung Studien-ende MW (SD)	N[h]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung Studien-ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert [i]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 akut[j]							
körperlicher Summenscore							
ORAL STANDARD	79	33,3 (7,76)	8,2 (8,42)[k]	75	31,8 (6,46)	9,0 (7,92)[k]	0,91 [−1,58; 3,41]; 0,472
ORAL STRATEGY	199	31,9 (6,9)	9,2 (7,9)	173	31,9 (7,6)	8,5 (8,6)	0,63 [-0,86; 2,11]; 0,407
Gesamt[d]							0,70 [-0,57; 1,98]; 0,280
psychischer Summenscore							
ORAL STANDARD	79	39,7 (12,83)	4,3 (9,02)[k]	75	39,9 (11,58)	3,6 (11,19)[k]	0,81 [−2,22; 3,84]; 0,597
ORAL STRATEGY	199	38,5 (10,9)	6,5 (10,2)	173	39,2 (11,5)	6,8 (11,5)	-0,85 [-2,65; 0,95]; 0,354
Gesamt[d]							-0,42 [-1,96; 1,13]; 0,597

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientin-nen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientin-nen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
ORAL STANDARD	83	61 (73,5)	78	53 (67,9)	–
ORAL STRATEGY	241	140 (58,1)	216	139 (64,4)	–
SUE					
ORAL STANDARD	83	13 (15,7)	78	4 (5,1)	3,05 [1,04; 8,97]; 0,030
ORAL STRATEGY	241	17 (7,1)	216	13 (6,0)	1,17 [0,58; 2,36]; 0,656
Gesamt[d]					1,61 [0,91; 2,85]; 0,104
Abbruch wegen UE					
ORAL STANDARD	83	8 (9,6)	78	5 (6,4)	1,50 [0,51; 4,40]; 0,532
ORAL STRATEGY	241	14 (5,8)	216	23 (10,7)	0,55 [0,29; 1,03]; 0,063
Gesamt[d]					0,71 [0,42; 1,22]; 0,217
Infektionen[l]					
ORAL STANDARD	83	35 (42,2)	78	25 (32,1)	1,32 [0,87; 1,98]; 0,224
ORAL STRATEGY	241	68 (28,2)	216	62 (28,7)	0,98 [0,73; 1,32]; 0,908
Gesamt[d]					1,08 [0,85; 1,37]; 0,539
schwerwiegende Infektionen[m]					
ORAL STANDARD	83	3 (3,6[i])	78	0 (0)[n]	6,58 [0,35; 125,43][o]; k. A.
ORAL STRATEGY	241	7 (2,9[i])	216	5 (2,3)[n]	1,25 [0,40; 3,90]; k. A.
Gesamt[d]					1,73 [0,63; 4,78]; 0,291

a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)
b: maximal 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat
c: maximal 2 Patientinnen oder 2 Patienten im Tofacitinib -Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat
d: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel

e: basierend auf 28 Gelenken
f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte
g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte
h: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren
i: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, Region, Baselinewert; zufälliger Effekt: Patient)
j: Höhere Werte bedeuten jeweils eine Verbesserung
k: basierend auf Patientinnen und Patienten, für die zu Monat 12 Werte vorlagen, N = 59 (73) vs. N = 61 (77)
l: jedwedes UE der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“
m: jedwedes SUE der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“
n: eigene Berechnung des IQWiG
o: eigene Berechnung des IQWiG mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen

ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 –Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Datenschnitt jeweils zu Woche 52) sowie der Metaanalyse in Abhängigkeit von der Vortherapie

Auswertung der Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[19], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Endpunktkategorie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Mortalität					
Gesamtmortalität					
ORAL STANDARD	100	0 (0)	103	k. A.[b]	–
ORAL STRATEGY	106	k. A.[c]	135	0 (0)	–
Morbidität					
Remission (CDAI ≤ 2,8)					
ORAL STANDARD	100	14 (14,0)	103	14 (13,6)	1,03 [0,52; 2,05]; 0,971
ORAL STRATEGY	106	27 (25,5)	135	19 (14,1)	1,81 [1,07, 3,07]; 0,028
Gesamt[d]					1,46 [0,96; 2,21]; 0,076

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Remission (SDAI ≤ 3,3)					
ORAL STANDARD	100	14 (14,0)	103	17 (16,5)	0,85 [0,44, 1,63]; 0,620
ORAL STRATEGY	106	24 (22,6)	135	18 (13,3)	1,70 [0,97; 2,96]; 0,062
Gesamt[d]					1,26 [0,83; 1,91]; 0,275
Remission (boolesche Definition)					
ORAL STANDARD	100	11 (11,0)	103	10 (9,7)	1,13 [0,50; 2,55]; 0,763
ORAL STRATEGY	106	19 (17,9)	135	16 (11,9)	1,51 [0,82; 2,80]; 0,187
Gesamt[d]					1,36 [0,83; 2,21]; 0,222
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	91	17 (18,7)	91	24 (25,8)	0,72 [0,42; 1,25]; 0,245
ORAL STRATEGY	106	31 (29,3)	135	38 (28,2)	1,04 [0,70; 1,55]; 0,852
Gesamt[d]					0,90 [0,65; 1,24]; 0,526
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 CRP ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	100	44 (44,0)	103	44 (42,7)	1,03 [0,75; 1,41]; 0,854
ORAL STRATEGY	106	48 (45,3)	135	64 (47,4)	0,96 [0,73; 1,26]; 0,743
Gesamt[d]					0,99 [0,80; 1,21]; 0,907
niedrige Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11)					
ORAL STANDARD	100	45 (45,0)	103	37 (35,9)	1,25 [0,89; 1,75]; 0,190
ORAL STRATEGY	106	51 (48,1)	135	66 (48,9)	0,98 [0,76; 1,28]; 0,905
Gesamt[d]					1,09 [0,88; 1,34]; 0,426
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)					
ORAL STANDARD	100	42 (42,0)	103	37 (35,9)	1,17 [0,83; 1,65]; 0,376
ORAL STRATEGY	106	52 (49,1)	135	66 (48,9)	1,00 [0,77; 1,30]; 0,979
Gesamt[d]					1,07 [0,87; 1,31]; 0,540

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
druckschmerzhafte Gelenke[e] (≤ 1)					
ORAL STANDARD	100	27 (27,0)	103	33 (32,0)	0,84 [0,55; 1,29]; 0,532
ORAL STRATEGY	106	38 (35,9)	135	50 (37,0)	0,97 [0,69; 1,36]; 0,850
Gesamt[d]					0,91 [0,70; 1,19]; 0,509
geschwollene Gelenke[e] (≤ 1)					
ORAL STANDARD	100	42 (42,0)	103	37 (35,9)	1,17 [0,83; 1,65]; 0,529
ORAL STRATEGY	106	55 (51,9)	135	65 (48,2)	1,08 [0,84; 1,39]; 0,563
Gesamt[d]					1,11 [0,91; 1,37]; 0,306
Fatigue (FACIT-Fatigue)[f]					
ORAL STANDARD	100	53 (53,0)	103	51 (49,5)	1,07 [0,82; 1,40]; 0,682
ORAL STRATEGY	106	56 (52,8)	135	75 (55,6)	0,95 [0,75; 1,20]; 0,675
Gesamt[d]					1,00 [0,84; 1,20]; 0,977
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)[g]					
ORAL STANDARD	100	56 (56,0)	103	65 (63,1)	0,89 [0,71; 1,11]; 0,326
ORAL STRATEGY	106	71 (67,0)	135	85 (63,0)	1,06 [0,88; 1,28]; 0,515
Gesamt[d]					0,98 [0,85; 1,14]; 0,810

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert[i]
Morbidität							
Schmerz (VAS)							
ORAL STANDARD	79	60,1 (21,7)	−33,9 (30,3)	84	56,9 (19,5)	−29,4 (25,7)	−0,26 [−6,77;6,25]; 0,938
ORAL STRATEGY	85	61,3 (21,6)	−32,1 (28,6)	109	59,4 (23,0)	−28,3 (29,9)	−4,77 [−10,94; 1,41]; 0,130
Gesamt[d]							−2,63 [−7,11; 1,85]; 0,249
Krankheitsaktivität (VAS)							
ORAL STANDARD	78	60,4 (21,37)	−34,5 (25,0)	84	56,3 (21,2)	−26,7 (29,4)	−5,31 [−12,10;1,48]; 0,125
ORAL STRATEGY	85	62,4 (21,7)	−36,3 (28,4)	109	60,3 (23,7)	−28,1 (31,5)	−6,91 [−13,20; -0,62]; 0,031
Gesamt[d]							−6,17 [−10,79; −1,56]; 0,009 Hedges' g: −0,28 [−0,49; −0,07]
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)							
ORAL STANDARD	Endpunkt nicht erhoben						
ORAL STRATEGY	keine verwertbaren Daten						
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)							
ORAL STANDARD	keine verwertbaren Daten						
ORAL STRATEGY	Endpunkt nicht erhoben						

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert [i]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 akut[j]							
körperlicher Summenscore							
ORAL STANDARD	100	33,5 (7,91)	8,1 (8,02)[k]	103	33,2 (6,78)	7,6 (7,65) [k]	0,63 [−1,45; 2,71]; 0,551
ORAL STRATEGY	85	31,7 (7,15)	10,4 (8,51)	109	32,2 (7,24)	9,0 (8,07)	1,50 [−0,49; 3,49]; 0,139
Gesamt[d]							1,08 [−0,35; 2,52]; 0,139
psychischer Summenscore							
ORAL STANDARD	100	40,2 (10,29)	4,7 (10,76)[k]	103	41,0 (11,96)	4,2 (10,66)[k]	0,20 [−2,35; 2,75]; 0,878
ORAL STRATEGY	85	39,3 (11,65)	7,1 (11,64)	109	39,9 (11,0)	4,5 (10,20)	2,58 [0,16; 5,01]; 0,036
Gesamt[d]							1,45 [−0,31; 3,21]; 0,106

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert [a]
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
ORAL STANDARD	103	75 (72,8)	104	78 (75,0)	–
ORAL STRATEGY	106	66 (62,3)	135	89 (65,9)	–

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert [a]
SUE					
ORAL STANDARD	103	17 (16,5)	104	13 (12,5)	1,32 [0,68; 2,58]; 0,531
ORAL STRATEGY	106	8 (7,6)	135	10 (7,4)	1,02 [0,42; 2,49]; 0,967
Gesamt[d]					1,20 [0,70; 2,05]; 0,507
Abbruch wegen UE					
ORAL STANDARD	103	13 (12,6)	104	16 (15,4)	0,82 [0,42; 1,62]; 0,682
ORAL STRATEGY	106	9 (8,5)	135	11 (8,2)	1,04 [0,45; 2,42]; 0,924
Gesamt[d]					0,90 [0,53; 1,53]; 0,709
Infektionen[l]					
ORAL STANDARD	103	37 (35,9)	104	40 (38,5)	0,93 [0,66; 1,33]; 0,769
ORAL STRATEGY	106	43 (40,6)	135	54 (40,0)	1,01 [0,74; 1,38]; 0,929
Gesamt[d]					0,98 [0,77; 1,23]; 0,849
schwerwiegende Infektionen[m]					
ORAL STANDARD	103	8 (7,8)[n]	104	3 (2,9)[n]	2,69 [0,73; 9,87]; k. A.
ORAL STRATEGY	106	5 (4,7)[n]	135	3 (2,2)[n]	2,12 [0,52; 8,68]; k. A.
Gesamt[d]					2,43 [0,93; 6,30]; 0,069

a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)
b: maximal 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat
c: maximal 2 Patientinnen oder 2 Patienten im Tofacitinib -Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat
d: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel
e: basierend auf 28 Gelenken
f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte
g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte
h: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren
i: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, Region, Baselinewert; zufälliger Effekt: Patient)
j: Höhere Werte bedeuten jeweils eine Verbesserung
k: basierend auf Patientinnen und Patienten, für die zu Monat 12 Werte vorlagen, N = 59 (73) vs. N = 61 (77)
l: jedwedes UE der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“
m: jedwedes SUE der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“
n: eigene Berechnung des IQWiG

ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl

ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 –Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Es liegen keine relevanten Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientenpopulation a

ca. 11.720 - 29.980

Patientenpopulation b (b1+b2)

ca. 58.980 – 127.630

Patientenpopulation c:

ca. 16.600 – 26.860

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xeljanz® (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. September 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu Infektionen.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17.560,03 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17.740,44 €
Tofacitinib Methotrexat	17.560,03 € 51,79 € – 128,68 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17.792,23 € – 17.869,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a	
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
Leflunomid	793,47 € – 1373,02 €
Sulfasalazin	344,75 € – 517,13 €
Chloroquinphosphat	90,68 €
Hydroxychloroquinsulfat	205,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

Patientenpopulation b1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17.560,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Adalimumab	21.381,10 €
Etanercept	17.295,20 €
Certolizumab Pegol	18.844,15 €
Tocilizumab	21.381,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

Patientenpopulation b2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17.560,03 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Methotrexat Gesamt	51,79 € - 128,68 € 17.611,82 € – 17.688,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Adalimumab MTX Gesamt	21.381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21.432,89 € – 21.509,78 €
Etanercept MTX Gesamt	17.295,20 € 51,79 € – 128,68 € 17.346,99 € – 17.423,88 €
Certolizumab Pegol MTX Gesamt	18.844,15 € 51,79 € – 128,68 € 18.895,94 € – 18.972,83 €
Golimumab MTX Gesamt	20.029,12 € 51,79 € – 128,68 € 20.080,91 € – 20.157,80 €
Abatacept MTX Gesamt	18.043,65 € 51,79 € – 128,68 € 18.095,44 € – 18.172,33 €
Tocilizumab MTX Gesamt	21.381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21.432,89 € – 21.509,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

Patientenpopulation c

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17.560,03 €
Tofacitinib Methotrexat Gesamt	17.560,03 € 51,79 € – 128,68 € 17.611,82 € – 17.688,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c	
Adalimumab	21.381,10 €
Adalimumab Methotrexat Gesamt	21.381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21.432,89 € – 21.509,78 €
Etanercept	17.295,20 €
Etanercept Methotrexat Gesamt	17.295,20 € 51,79 € – 128,68 € 17.346,99 € –17.423,88 €
Certolizumab Pegol	18.844,15 €
Certolizumab Pegol Methotrexat	18.844,15 € 51,79 € – 128,68 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Gesamt	18.895,94 € – 18.972,83 €
Golimumab Methotrexat Gesamt	20.029,12 € 51,79 € – 128,68 € 20.080,91 € – 20.157,80 €
Abatacept Methotrexat Gesamt	18.043,65 € 51,79 € – 128,68 € 18.095,44 € – 18.172,33 €
Tocilizumab	21.381,10 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	21.381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21.432,89 € – 21.509,78 €
Rituximab Methotrexat Gesamt	6.208,28 € – 12.416,56 € 51,79 € – 128,68 € 6.260,07 € – 12.545,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	4	284,00 €

I. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2017 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses für Patientenpopulation b2 ist bis zum 1. Mai 2018 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 21. November 2017
BAnz AT 21.11.2017 B1

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tofacitinib

Vom 19. Oktober 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 10. Oktober 2017 (BAnz AT 08.11.2017 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tofacitinib wie folgt ergänzt:

Tofacitinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. März 2017):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

   Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

   a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[1] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

      Zweckmäßige Vergleichstherapie:

      Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

      Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

      Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

   b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist:

      b1) Tofacitinib in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

      Zweckmäßige Vergleichstherapie:

      biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

      Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

      Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

      b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

[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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab + MTX:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; gegebenenfalls als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[1] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Es liegen keine relevanten Daten vor.

b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist

b1) Tofacitinib in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

Es liegen keine relevanten Daten vor.

b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Datenschnitt jeweils zu Woche 52) sowie der Metaanalyse in Abhängigkeit von der Vortherapie

Auswertung der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[1], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen:

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Mortalität					
Gesamtmortalität					
ORAL STANDARD	79	0 (0)	75	k. A.[b]	–
ORAL STRATEGY	241	k. A.[c]	216	0 (0)	–
Morbidität					
Remission (CDAI ≤ 2,8)					
ORAL STANDARD	79	12 (15,2)	75	7 (9,3)	1,63 [0,68; 3,91]; 0,288
ORAL STRATEGY	241	40 (16,6)	216	41 (19,0)	0,87 [0,59; 1,30]; 0,505
Gesamt[d]					0,98 [0,69; 1,40]; 0,919
Remission (SDAI ≤ 3,3)					
ORAL STANDARD	79	12 (15,2)	75	6 (8,0)	1,90 [0,75; 4,80]; 0,176
ORAL STRATEGY	241	35 (14,5)	216	38 (17,6)	0,83 [0,54; 1,26]; 0,372
Gesamt[d]					0,97 [0,66; 1,41]; 0,868

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Remission (boolesche Definition)					
ORAL STANDARD	79	7 (8,9)	75	4 (5,3)	1,66 [0,51; 5,45]; 0,402
ORAL STRATEGY	241	30 (12,5)	216	28 (13,0)	0,96 [0,59; 1,55]; 0,869
Gesamt[d]					1,05 [0,67; 1,63]; 0,843
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	70	16 (22,9)	64	19 (29,7)	0,77 [0,43; 1,36]; 0,530
ORAL STRATEGY	241	65 (27,0)	216	79 (36,6)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,028
Gesamt[d]					0,74 [0,58; 0,95]; 0,018
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 CRP ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	79	40 (50,6)	75	34 (45,3)	1,12 [0,80; 1,55]; 0,512
ORAL STRATEGY	241	113 (46,9)	216	118 (54,6)	0,86 [0,72; 1,03]; 0,098
Gesamt[d]					0,91 [0,78; 1,07]; 0,272
niedrige Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11)					
ORAL STANDARD	79	39 (49,4)	75	32 (42,7)	1,16 [0,82; 1,63; 0,407
ORAL STRATEGY	241	121 (50,2)	216	118 (54,6)	0,92 [0,77; 1,09]; 0,344
Gesamt[d]					0,97 [0,83; 1,13]; 0,690
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)					
ORAL STANDARD	79	40 (50,6)	75	30 (40,0)	1,27 [0,89; 1,80]; 0,190
ORAL STRATEGY	241	122 (50,6)	216	116 (53,7)	0,94 [0,79; 1,12]; 0,510
Gesamt[d]					1,01 [0,86; 1,18]; 0,925
druckschmerzhafte Gelenke[e] (≤ 1)					
ORAL STANDARD	79	24 (30,4)	75	22 (29,3)	1,04 [0,64; 1,68]; 0,922
ORAL STRATEGY	241	87 (36,1)	216	85 (39,4)	0,92 [0,72; 1,16]; 0,474
Gesamt[d]					0,94 [0,76; 1,16]; 0,575
geschwollene Gelenke[e] (≤ 1)					
ORAL STANDARD	79	36 (45,6)	75	34 (45,3)	1,01 [0,71; 1,42]; > 0,999
ORAL STRATEGY	241	123 (51,0)	216	119 (55,1)	0,93 [0,78; 1,10]; 0,385
Gesamt[d]					0,94 [0,81; 1,10]; 0,462

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Fatigue (FACIT-Fatigue)[f]					
ORAL STANDARD	79	37 (46,8)	75	41 (54,7)	0,86 [0,63; 1,17]; 0,515
ORAL STRATEGY	241	150 (62,2)	216	124 (57,4)	1,08 [0,93; 1,26]; 0,295
Gesamt[d]					1,03 [0,90; 1,18]; 0,683
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)[g]					
ORAL STANDARD	79	49 (62,0)	75	49 (65,3)	0,95 [0,75; 1,21]; 0,718
ORAL STRATEGY	241	150 (62,4)	216	143 (66,2)	0,94 [0,82; 1,08]; 0,377
Gesamt[d]					0,94 [0,84; 1,06]; 0,945

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert[i]
Morbidität							
Schmerz (VAS)							
ORAL STANDARD	60	56,2 (20,9)	−29,7 (28,3)	61	57,3 (24,4)	−29,1 (25,5)	−2,60 [−10,32; 5,12]; 0,509
ORAL STRATEGY	201	60,1 (23,0)	−33,4 (26,6)	174	61,7 (21,8)	−33,5 (29,8)	−0,38 [−4,75; 4,00]; 0,866
Gesamt[d]							−0,92 [−4,73; 2,89]; 0,636
Krankheitsaktivität (VAS)							
ORAL STANDARD	60	58,1 (21,7)	−29,6 (31,2)	61	58,8 (23,7)	−28,0 (29,6)	−3,49 [−11,48; 4,51]; 0,392
ORAL STRATEGY	201	60,9 (22,5)	−32,6 (27,7)	174	60,1 (22,8)	−32,1 (29,4)	0,78 [−3,62; 5,18]; 0,727
Gesamt[d]							−0,21 [−4,07; 3,64]; 0,914
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)							
ORAL STANDARD	Endpunkt nicht erhoben						
ORAL STRATEGY	keine verwertbaren Daten						
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)							
ORAL STANDARD	keine verwertbaren Daten						
ORAL STRATEGY	Endpunkt nicht erhoben						

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert[i]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 akut[j]							
körperlicher Summenscore							
ORAL STANDARD	79	33,3 (7,76)	8,2 (8,42)[k]	75	31,8 (6,46)	9,0 (7,92)[k]	0,91 [–1,58; 3,41]; 0,472
ORAL STRATEGY	199	31,9 (6,9)	9,2 (7,9)	173	31,9 (7,6)	8,5 (8,6)	0,63 [–0,86; 2,11]; 0,407
Gesamt[d]							0,70 [–0,57; 1,98]; 0,280
psychischer Summenscore							
ORAL STANDARD	79	39,7 (12,83)	4,3 (9,02)[k]	75	39,9 (11,58)	3,6 (11,19)[k]	0,81 [–2,22; 3,84]; 0,597
ORAL STRATEGY	199	38,5 (10,9)	6,5 (10,2)	173	39,2 (11,5)	6,8 (11,5)	–0,85 [–2,65; 0,95]; 0,354
Gesamt[d]							–0,42 [–1,96; 1,13]; 0,597

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
ORAL STANDARD	83	61 (73,5)	78	53 (67,9)	–
ORAL STRATEGY	241	140 (58,1)	216	139 (64,4)	–
SUE					
ORAL STANDARD	83	13 (15,7)	78	4 (5,1)	3,05 [1,04; 8,97]; 0,030
ORAL STRATEGY	241	17 (7,1)	216	13 (6,0)	1,17 [0,58; 2,36]; 0,656
Gesamt[d]					1,61 [0,91; 2,85]; 0,104
Abbruch wegen UE					
ORAL STANDARD	83	8 (9,6)	78	5 (6,4)	1,50 [0,51; 4,40]; 0,532
ORAL STRATEGY	241	14 (5,8)	216	23 (10,7)	0,55 [0,29; 1,03]; 0,063
Gesamt[d]					0,71 [0,42; 1,22]; 0,217
Infektionen[l]					
ORAL STANDARD	83	35 (42,2)	78	25 (32,1)	1,32 [0,87; 1,98]; 0,224

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
ORAL STRATEGY	241	68 (28,2)	216	62 (28,7)	0,98 [0,73; 1,32]; 0,908
Gesamt[d]					1,08 [0,85; 1,37]; 0,539
schwerwiegende Infektionen[m]					
ORAL STANDARD	83	3 (3,6[i])	78	0 (0)[n]	6,58 [0,35; 125,43][o]; k. A.
ORAL STRATEGY	241	7 (2,9[i])	216	5 (2,3)[n]	1,25 [0,40; 3,90]; k. A.
Gesamt[d]					1,73 [0,63; 4,78]; 0,291

a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)

b: maximal 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat

c: maximal 2 Patientinnen oder 2 Patienten im Tofacitinib-Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat

d: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel

e: basierend auf 28 Gelenken

f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte

g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte

h: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren

i: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, Region, Baselinewert; zufälliger Effekt: Patient)

j: höhere Werte bedeuten jeweils eine Verbesserung

k: basierend auf Patientinnen und Patienten, für die zu Monat 12 Werte vorlagen, N = 59 (73) vs. N = 61 (77)

l: jedwedes UE der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen"

m: jedwedes SUE der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen"

n: eigene Berechnung des IQWiG

o: eigene Berechnung des IQWiG mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen

ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Datenschnitt jeweils zu Woche 52) sowie der Metaanalyse in Abhängigkeit von der Vortherapie

Auswertung der Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[1], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Mortalität					
Gesamtmortalität					
ORAL STANDARD	100	0 (0)	103	k. A.[b]	–
ORAL STRATEGY	106	k. A.[c]	135	0 (0)	–

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX N	Tofacitinib + MTX Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Adalimumab + MTX N	Adalimumab + MTX Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Morbidität					
Remission (CDAI ≤ 2,8)					
ORAL STANDARD	100	14 (14,0)	103	14 (13,6)	1,03 [0,52; 2,05]; 0,971
ORAL STRATEGY	106	27 (25,5)	135	19 (14,1)	1,81 [1,07, 3,07]; 0,028
Gesamt[d]					1,46 [0,96; 2,21]; 0,076
Remission (SDAI ≤ 3,3)					
ORAL STANDARD	100	14 (14,0)	103	17 (16,5)	0,85 [0,44, 1,63]; 0,620
ORAL STRATEGY	106	24 (22,6)	135	18 (13,3)	1,70 [0,97; 2,96]; 0,062
Gesamt[d]					1,26 [0,83; 1,91]; 0,275
Remission (boolesche Definition)					
ORAL STANDARD	100	11 (11,0)	103	10 (9,7)	1,13 [0,50; 2,55]; 0,763
ORAL STRATEGY	106	19 (17,9)	135	16 (11,9)	1,51 [0,82; 2,80]; 0,187
Gesamt[d]					1,36 [0,83; 2,21]; 0,222
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	91	17 (18,7)	91	24 (25,8)	0,72 [0,42; 1,25]; 0,245
ORAL STRATEGY	106	31 (29,3)	135	38 (28,2)	1,04 [0,70; 1,55]; 0,852
Gesamt[d]					0,90 [0,65; 1,24]; 0,526
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 CRP ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	100	44 (44,0)	103	44 (42,7)	1,03 [0,75; 1,41]; 0,854
ORAL STRATEGY	106	48 (45,3)	135	64 (47,4)	0,96 [0,73; 1,26]; 0,743
Gesamt[d]					0,99 [0,80; 1,21]; 0,907
niedrige Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11)					
ORAL STANDARD	100	45 (45,0)	103	37 (35,9)	1,25 [0,89; 1,75]; 0,190
ORAL STRATEGY	106	51 (48,1)	135	66 (48,9)	0,98 [0,76; 1,28]; 0,905
Gesamt[d]					1,09 [0,88; 1,34]; 0,426
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)					
ORAL STANDARD	100	42 (42,0)	103	37 (35,9)	1,17 [0,83; 1,65]; 0,376
ORAL STRATEGY	106	52 (49,1)	135	66 (48,9)	1,00 [0,77; 1,30]; 0,979
Gesamt[d]					1,07 [0,87; 1,31]; 0,540

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
druckschmerzhafte Gelenke[e] (≤ 1)					
ORAL STANDARD	100	27 (27,0)	103	33 (32,0)	0,84 [0,55; 1,29]; 0,532
ORAL STRATEGY	106	38 (35,9)	135	50 (37,0)	0,97 [0,69; 1,36]; 0,850
Gesamt[d]					0,91 [0,70; 1,19]; 0,509
geschwollene Gelenke[e] (≤ 1)					
ORAL STANDARD	100	42 (42,0)	103	37 (35,9)	1,17 [0,83; 1,65]; 0,529
ORAL STRATEGY	106	55 (51,9)	135	65 (48,2)	1,08 [0,84; 1,39]; 0,563
Gesamt[d]					1,11 [0,91; 1,37]; 0,306
Fatigue (FACIT-Fatigue)[f]					
ORAL STANDARD	100	53 (53,0)	103	51 (49,5)	1,07 [0,82; 1,40]; 0,682
ORAL STRATEGY	106	56 (52,8)	135	75 (55,6)	0,95 [0,75; 1,20]; 0,675
Gesamt[d]					1,00 [0,84; 1,20]; 0,977
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)[g]					
ORAL STANDARD	100	56 (56,0)	103	65 (63,1)	0,89 [0,71; 1,11]; 0,326
ORAL STRATEGY	106	71 (67,0)	135	85 (63,0)	1,06 [0,88; 1,28]; 0,515
Gesamt[d]					0,98 [0,85; 1,14]; 0,810

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert[i]
Morbidität							
Schmerz (VAS)							
ORAL STANDARD	79	60,1 (21,7)	−33,9 (30,3)	84	56,9 (19,5)	−29,4 (25,7)	−0,26 [−6,77; 6,25]; 0,938
ORAL STRATEGY	85	61,3 (21,6)	−32,1 (28,6)	109	59,4 (23,0)	−28,3 (29,9)	−4,77 [−10,94; 1,41]; 0,130
Gesamt[d]							−2,63 [−7,11; 1,85]; 0,249
Krankheitsaktivität (VAS)							
ORAL STANDARD	78	60,4 (21,37)	−34,5 (25,0)	84	56,3 (21,2)	−26,7 (29,4)	−5,31 [−12,10; 1,48]; 0,125

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N[h]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert[i]
ORAL STRATEGY	85	62,4 (21,7)	−36,3 (28,4)	109	60,3 (23,7)	−28,1 (31,5)	−6,91 [−13,20; −0,62]; 0,031
Gesamt[d]							−6,17 [−10,79; −1,56]; 0,009 Hedges' g: −0,28 [−0,49; −0,07]
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)							
ORAL STANDARD	Endpunkt nicht erhoben						
ORAL STRATEGY	keine verwertbaren Daten						
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)							
ORAL STANDARD	keine verwertbaren Daten						
ORAL STRATEGY	Endpunkt nicht erhoben						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 akut[j]							
körperlicher Summenscore							
ORAL STANDARD	100	33,5 (7,91)	8,1 (8,02)[k]	103	33,2 (6,78)	7,6 (7,65)[k]	0,63 [−1,45; 2,71]; 0,551
ORAL STRATEGY	85	31,7 (7,15)	10,4 (8,51)	109	32,2 (7,24)	9,0 (8,07)	1,50 [−0,49; 3,49]; 0,139
Gesamt[d]							1,08 [−0,35; 2,52]; 0,139
psychischer Summenscore							
ORAL STANDARD	100	40,2 (10,29)	4,7 (10,76)[k]	103	41,0 (11,96)	4,2 (10,66)[k]	0,20 [−2,35; 2,75]; 0,878
ORAL STRATEGY	85	39,3 (11,65)	7,1 (11,64)	109	39,9 (11,0)	4,5 (10,20)	2,58 [0,16; 5,01]; 0,036
Gesamt[d]							1,45 [−0,31; 3,21]; 0,106

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
ORAL STANDARD	103	75 (72,8)	104	78 (75,0)	–
ORAL STRATEGY	106	66 (62,3)	135	89 (65,9)	–

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
SUE					
ORAL STANDARD	103	17 (16,5)	104	13 (12,5)	1,32 [0,68; 2,58]; 0,531
ORAL STRATEGY	106	8 (7,6)	135	10 (7,4)	1,02 [0,42; 2,49]; 0,967
Gesamt[d]					1,20 [0,70; 2,05]; 0,507
Abbruch wegen UE					
ORAL STANDARD	103	13 (12,6)	104	16 (15,4)	0,82 [0,42; 1,62]; 0,682
ORAL STRATEGY	106	9 (8,5)	135	11 (8,2)	1,04 [0,45; 2,42]; 0,924
Gesamt[d]					0,90 [0,53; 1,53]; 0,709
Infektionen[l]					
ORAL STANDARD	103	37 (35,9)	104	40 (38,5)	0,93 [0,66; 1,33]; 0,769
ORAL STRATEGY	106	43 (40,6)	135	54 (40,0)	1,01 [0,74; 1,38]; 0,929
Gesamt[d]					0,98 [0,77; 1,23]; 0,849
schwerwiegende Infektionen[m]					
ORAL STANDARD	103	8 (7,8)[n]	104	3 (2,9)[n]	2,69 [0,73; 9,87]; k. A.
ORAL STRATEGY	106	5 (4,7)[n]	135	3 (2,2)[n]	2,12 [0,52; 8,68]; k. A.
Gesamt[d]					2,43 [0,93; 6,30]; 0,069

a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)

b: maximal 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat

c: maximal 2 Patientinnen oder 2 Patienten im Tofacitinib-Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat

d: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel

e: basierend auf 28 Gelenken

f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte

g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte

h: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren

i: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, Region, Baselinewert; zufälliger Effekt: Patient)

j: höhere Werte bedeuten jeweils eine Verbesserung

k: basierend auf Patientinnen und Patienten, für die zu Monat 12 Werte vorlagen, N = 59 (73) vs. N = 61 (77)

l: jedwedes UE der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen"

m: jedwedes SUE der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen"

n: eigene Berechnung des IQWiG

ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Es liegen keine relevanten Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientenpopulation a
ca. 11 720 bis 29 980

Patientenpopulation b (b1+b2)
ca. 58 980 bis 127 630

Patientenpopulation c:
ca. 16 600 bis 26 860

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xeljanz® (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. September 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu Infektionen.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17 560,03 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17 740,44 €
Tofacitinib Methotrexat	17 560,03 € 51,79 € – 128,68 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17 792,23 € – 17 869,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a	
Methotrexat	51,79 € – 128,68 €
Leflunomid	793,47 € – 1 373,02 €
Sulfasalazin	344,75 € – 517,13 €
Chloroquinphosphat	90,68 €
Hydroxychloroquinsulfat	205,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017)

Patientenpopulation b1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17 560,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Adalimumab	21 381,10 €
Etanercept	17 295,20 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Certolizumab Pegol	18 844,15 €
Tocilizumab	21 381,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017)

Patientenpopulation b2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib Methotrexat Gesamt	17 560,03 € 51,79 € – 128,68 € 17 611,82 € – 17 688,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Adalimumab MTX Gesamt	21 381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21 432,89 € – 21 509,78 €
Etanercept MTX Gesamt	17 295,20 € 51,79 € – 128,68 € 17 346,99 € – 17 423,88 €
Certolizumab Pegol MTX Gesamt	18 844,15 € 51,79 € – 128,68 € 18 895,94 € – 18 972,83 €
Golimumab MTX Gesamt	20 029,12 € 51,79 € – 128,68 € 20 080,91 € – 20 157,80 €
Abatacept MTX Gesamt	18 043,65 € 51,79 € – 128,68 € 18 095,44 € – 18 172,33 €
Tocilizumab MTX Gesamt	21 381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21 432,89 € – 21 509,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017)

Patientenpopulation c

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib	17 560,03 €
Tofacitinib Methotrexat Gesamt	17 560,03 € 51,79 € – 128,68 € 17 611,82 € – 17 688,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c	
Adalimumab	21 381,10 €
Adalimumab Methotrexat Gesamt	21 381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21 432,89 € – 21 509,78 €
Etanercept	17 295,20 €
Etanercept Methotrexat Gesamt	17 295,20 € 51,79 € – 128,68 € 17 346,99 € – 17 423,88 €
Certolizumab Pegol	18 844,15 €
Certolizumab Pegol Methotrexat Gesamt	18 844,15 € 51,79 € – 128,68 € 18 895,94 € – 18 972,83 €
Golimumab Methotrexat Gesamt	20 029,12 € 51,79 € – 128,68 € 20 080,91 € – 20 157,80 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Abatacept Methotrexat Gesamt	18 043,65 € 51,79 € – 128,68 € 18 095,44 € – 18 172,33 €
Tocilizumab	21 381,10 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	21 381,10 € 51,79 € – 128,68 € 21 432,89 € – 21 509,78 €
Rituximab Methotrexat Gesamt	6 208,28 € – 12 416,56 € 51,79 € – 128,68 € 6 260,07 € – 12 545,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	4	284,00 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2017 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses für Patientenpopulation b2 ist bis zum 1. Mai 2018 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. April 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Tofacitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. September 2017 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tofacitinib
- **Handelsname:** Xeljanz®
- **Therapeutisches Gebiet:** rheumatoide Arthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-05-01-D-283)

- Modul 1 (563,7 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1891/2017-04-21_Modul1_Tofacitinib.pdf)
- Modul 2 (487,5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1892/2017-04-21_Modul2_Tofacitinib.pdf)
- Modul 3A (1,9 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1893/2017-04-21_Modul3A_Tofacitinib.pdf)
- Modul 3B (1,7 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1894/2017-04-21_Modul3B_Tofacitinib.pdf)
- Modul 4A (4,5 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1895/2017-04-21_Modul4A_Tofacitinib.pdf)
- Modul 4B (1,5 MB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1896/2017-04-21_Modul4B_Tofacitinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (4,8 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1898/2017-05-01_Informationen-zVT_Tofacitinib_D-283.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation fürTofacitinib (Xeljanz®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

1. für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren* vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen:

- Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

2. für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren*, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen:

- biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARD) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

3. für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung **mit mehreren** krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen:

- bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

4. für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen:

- Wechsel der bDMARD – Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie

* 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

Stand der Information: August 2016

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2017 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (808,5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1897/2017-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib_D-283_.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2017
- Mündliche Anhörung: 11.09.2017
  Bitte melden Sie sich bis zum 04.09.2017 per E-Mail
  (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Tofacitinib%20-%202017-05-01-D-283) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tofacitinib - 2017-05-01-D-283*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.09.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.09.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- Impressum
- Kontakt
- FAQ
- Sitemap
- Datenschutz

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.09.2017 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tofacitinib

Stand: 05.09.2017

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

1 Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	22.08.2017
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	09.08.2017
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	16.08.2017
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	16.08.2017
Roche Pharma AG	17.08.2017
Lilly Deutschland GmbH	17.08.2017
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	18.08.2017
Berufsverband Deutscher Rheumatologen (BDRh)	20.08.2017
medac mbH	21.08.2017
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	21.08.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2017
UCB Pharma GmbH	22.08.2017
Janssen-Cilag GmbH	22.08.2017
Novartis Pharma GmbH	22.08.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Meng, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Behmer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schmitter, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Genet, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herrmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Tews, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Vattakuzhi, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Carnarius, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Brückner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						

Andris, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wittenborn, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Holzkämper, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Kienitz , Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Art , Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Berufsverband Deutscher Rheumatologen (BDRh)						
Iking-Konert, Hr. Dr. PD	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
medac mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.						
Kekow, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
UCB Pharma GmbH						
Dunkel, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gille, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Spyra, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Leisten, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Bierbaum, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
von Gersdorff, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung der Stellungnahmen

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	<< 22. August 2017 >>
Stellungnahme zu	<< Tofacitinib / XELJANZ®>>
Stellungnahme von	<< Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pfizer möchte darauf hinweisen, dass diese Stellungnahme zeitgleich mit den beiden medizinischen Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) und Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V. (BDRh) geteilt wird.	
Nachlieferung der Daten der randomisierten kontrollierten Studie A3921187 (ORAL STRATEGY) und der Meta-Analyse:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Zusammenfassung Die Daten der Studie A3291187 (ORAL STRATEGY) werden, ergänzend zu den Daten der Studie A3921064 (ORAL STANDARD) im Dossier, dargestellt. Ebenso wird eine Meta-Analyse beider Studien präsentiert. Die Präsentation konzentriert sich auf die Teilpopulationen c)-Kombi (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf ein klassisches synthetisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (csDMARD) ansprechen und d)-Kombi (Patienten, die unzureichend auf mehr als ein csDMARD ansprechen). Die Kerncharakteristika beider Studien sind ebenso vergleichbar wie die demographischen Merkmale zur Baseline. Auch in der Studie ORAL STRATEGY wird Tofacitinib+MTX mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX verglichen. Die in der vorliegenden Stellungnahme berücksichtigten Endpunkte entsprechen den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch und bilden	Basis der Nutzenbewertung sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Phase-III-Studien ORAL STANDARD (A3921064) sowie ORAL STRATEGY (A3921187) inklusive einer metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Ergebnisse – für beide Studien – nach 12 Monaten Behandlungsdauer ab: **Teilpopulation c)-Kombi** • Weder in den einzelnen Studien noch in der Meta-Analyse zeigte sich beim DAS28-4 < 2,6 (ESR bzw. CRP) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mit Tofacitinib+MTX bzw. Adalimumab+MTX behandelten Patienten. • Hinsichtlich DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (niedrige Krankheitsaktivität) zeigte sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. • Beim DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (niedrige Krankheitsaktivität) sowie bei der EULAR-Response (Kategorie „Gute Verbesserung“ als Veränderung des DAS28-4(ESR)) zeigte sich in der ORAL STRATEGY und in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Adalimumab+MTX. Jedoch liegt die obere Grenze des Konfidenzintervalls in allen Fällen über 0,90 und damit über der des IQWiG definierten Relevanzgrenze für relative Effektmaße:	Für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist (darunter sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben), ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2</u> Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen, liegt aufgrund der Zusammenlegung der Patientenpopulationen keine Auswertung der gesamten Patientenpopulation für beide Studien vor. Daher wurden hilfsweise die Auswertungen der beiden Teilpopulationen (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und Vorbehandlung mit einem cDMARD sowie Patienten mit Vorbehandlung mit mehreren cDMARDs) aufgeführt und hier dargestellt. Auch wenn die beiden ursprünglichen Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 1: Darstellung der Ergebnisse aus der ORAL STRATEGY und der Meta-Analyse für DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 und EULAR Response, DAS28-4(ESR) „Gute Verbesserung“ [Pfizer 2017a, Pfizer 2017b] **ORAL STRATEGY** / **Meta-Analyse** DAS28-4(ESR) ≤ 3,2: RR=0,74; 95 % KI [0,56–0,97]; p=0,028 / RR=0,74; 95 % KI [0,58–0,95]; p=0,018 EULAR-Response, DAS28-4(ESR) „Gute Verbesserung“: RR=0,74: 95 % KI [0,56–0,97]; p=0,028 / RR=0,74; 95 % KI [0,58–0,95]; p=0,018 Betreffend den weiteren Remissions- bzw. Krankheitsaktivitäts-endpunkten konnten für die Teilpopulation c)-Kombi keine signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX festgestellt werden. Hinsichtlich der weiteren Wirksamkeitsparameter zeigten sich in beiden Studien und in der Meta-Analyse für die Teilpopulation c)-Kombi keine signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Für die statistisch signifikanten Vorteile von Adalimumab+MTX in der Altersgruppe 65 Jahre oder jünger – bei nur einem Hinweis auf eine Interaktion – fehlt eine plausible medizinische Erklärung. Betreffend der Lebensqualität zeigte ORAL STRATEGY in dieser Teilpopulation beim SF-36 lediglich in der Einzeldimension „Verbesserung der körperlichen Schmerzen ≥ 5 Punkte“ für das Subgruppenmerkmal „Krankheitsschwere“ einen signifikanten Vorteil für Adalimumab+MTX bei Patienten mit einem DAS28-4(ESR) ≤ 5,1 bei Baseline. Weder für den körperlichen noch für den psychischen Komponentenscore des SF-36 zeigten sich statistisch signifikante	sind sie mit Beginn einer bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Dies ermöglicht des Weiteren eine validere Aussage zu den patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Sicherheitsprofil, da die Auswertungen auf einer größeren Patientenzahl basieren. Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität weder anhand der Remission, noch anhand der niedrigen Krankheitsaktivität statistisch signifikante Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Auch lassen sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen weder für die patientenrelevanten Symptome Fatigue, Schmerzen, Krankheitsaktivität oder geschwollene/ druckschmerzhafte Gelenke, noch für den körperlichen Funktionsstatus ableiten. In der Kategorie der Lebensqualität (erfasst mithilfe des generischen Instruments SF-36v2 akut) ergeben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und der Vergleichsbehandlung mit Adalimumab+MTX. In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich auch hier insgesamt kein höherer Schaden von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX. In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie Lebensqualität für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX weder positive, noch negative Effekte; in den hier

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dies gilt für alle Auswertungen (ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY und die Meta-Analyse). Bezüglich unerwünschter Wirkungen werden die wenigen statistisch signifikanten Unterschiede in der Studie ORAL STANDARD • auf Ebene der Teilpopulation (Teilpopulation c)-Kombi): statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX bzgl. der Rate der Patienten mit SUE bzw. • auf Subgruppenebene (Teilpopulation c)-Kombi): statistisch signifikanter Unterschied bei der Rate der Patienten mit SUE für die Subgruppe „65 Jahre oder jünger“ sowie ein statistisch signifikanter Vorteil bei den UE für die Subgruppe der Männer weder in der Studie ORAL STRATEGY noch in der Meta-Analyse bestätigt. Bei disaggregierter Betrachtung der SUE innerhalb der einzelnen Studien, wie auch über beide Studien hinweg, wird zudem deutlich, dass sich keinerlei Muster bzgl. der Art des Ereignisses erkennen lässt, welches einen systematischen Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX an dieser Stelle begründen könnten. **Teilpopulation d)-Kombi** Beim DAS28-4(ESR) < 2,6 zeigte sich in der ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter, aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte aber nicht sinnvoll interpretierbarer, Vorteil von Adalimumab+MTX auf Ebene der Teilpopulation sowie, bei einem Beleg für eine signifikante Interaktion, für die Subgruppe der Patienten mit einem DAS28-	betrachteten Endpunkten ergibt sich für bDMARD-naive Patienten, für die eine bDMARD-Therapie erstmalig in Frage kommt, keine Unterschiede. Die Nachteile von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX bei den Nebenwirkungen aus der Studie ORAL STANDARD beschränken sich auf die Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD (n=161) und werden in der Studie ORAL STRATEGY (n=457) und in der Metaanalyse nicht bestätigt, so dass für Tofacitinib+MTX gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX kein Zusatznutzen abgeleitet wird. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie des Addendums erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als nicht belegt.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4(ESR) > 5,1 bei Baseline. Dieser Effekt trat weder in der ORAL STRATEGY noch in der Meta-Analyse auf. Zudem liegt auch hier die obere Grenze der Konfidenzintervalle über 0,90 – und damit über der seitens des IQWiG definierten Relevanzgrenze für relative Effektmaße: In beiden Studien wurde die niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 < 3,2) jeweils mit DAS28-4(CRP) und DAS28-4(ESR) nach 12 Monaten gemessen. Weder für DAS28-4(CRP) noch für DAS28-4(ESR) zeigten sich in ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY oder der Meta-Analyse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich der weiteren Wirksamkeitsparameter zeigten sich in beiden Studien und in der Meta-Analyse für die Teilpopulation d)-Kombi keine signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Weder für den körperlichen noch für den psychischen Komponentenscore des SF-36 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dies gilt über alle Auswertungen (ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY und die Meta-Analyse). In ORAL STANDARD zeigten sich für die Einzeldimension „Allgemeine Gesundheit“ beim Subgruppenmerkmal „Region“ statistisch signifikante Unterschiede: Ein Nachteil für Tofacitinib+MTX in der Ausprägung „Europa“ (RR=0,63; 95 %-KI [0,42–0,95]; p=0,029) sowie ein Vorteil in der Ausprägung „Sonstige“ (RR=3,50; 95 %-KI [1,13–10,81]; p=0,029)). Keiner dieser Effekte zeigte sich in der ORAL STRATEGY oder der Meta-Analyse. Weder die Ergebnisse der ORAL STRATEGY noch der Meta-Analyse zeigen einen Unterschied zwischen den mit Tofacitinib+MTX und den mit Adalimumab+MTX behandelten Patienten bzgl. der Rate der Patienten mit UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund UE.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei separater Betrachtung der SUE wird zudem deutlich, dass sich auch für diese Teilpopulation weder bei studienspezifischer noch bei studienübergreifender Betrachtung ein Muster bzgl. der Art des Ereignisses erkennen lässt. Der Vergleich der Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi lässt auf Basis der genannten preferred terms keine Überschneidungen oder Cluster bzgl. der Art der Ereignisse erkennen, welche einen systematischen Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX an dieser Stelle begründen könnten. **Fazit und Zusatznutzen** Zusammenfassend zeigt die vorliegende Evidenz beim Vergleich der Teilpopulationen sowie teilpopulationsübergreifend ein vergleichbares Nutzen-/Risiko-Profil für die Behandlung mit Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX bei Erwachsenen mit aktiver RA und unzureichendem Ansprechen auf eine oder mehrere DMARD-Behandlungen. Ein Zusatznutzen von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX ist somit nicht belegt.	
Hintergrund In Modul 4A des Dossiers zu Tofacitinib wurde auf die Studie ORAL STRATEGY hingewiesen (Tabelle 4-7 sowie 4-8). [Pfizer Pharma GmbH 2017] Die Studie war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung zwar abgeschlossen, die Daten waren jedoch noch nicht ausgewertet und verfügbar. Zwischenzeitlich ist die Auswertung erfolgt und der finale Studienbericht liegt seit dem 5. Juli 2017 vor. Die vollständigen Auswertungen der Studie sowie der finale Studienbericht sind dieser Stellungnahme als Anlage beigefügt. [Pfizer 2014, Pfizer 2017c, Pfizer	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2017d, Pfizer 2017e, Pfizer 2017a, Pfizer 2017f, Pfizer 2017g, Pfizer 2017h] Ergänzend erfolgt in dieser Stellungnahme eine kurze Darstellung der Studie, der wesentlichen Resultate und eine Bewertung der Ergebnisse. Dies erfolgt jeweils in Gegenüberstellung mit den Ergebnissen der Studie ORAL STANDARD. Zudem wurden beide Studien in einer Meta-Analyse zusammengefasst. [Pfizer 2017b, Pfizer 2017i, Pfizer 2017j, Pfizer 2017k]	
Patientenpopulation und zVT Analog zum Beratungsgespräch vom 24.08.2016 und den dementsprechenden Darstellungen im Dossier wurden 5 Teilpopulationen mit einer jeweils eigenen zVT differenziert: [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016] a) für Patienten, die bislang keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben: *klassische DMARDs (z.B. MTX, Leflunomid), sofern geeignet als Mono- oder Kombinations-therapie*. b) für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognose-faktoren vorliegen und die unzureichend auf eine voran-gegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (hier: MTX) ansprachen: *alternative klassische DMARDs (z.B. MTX, Leflunomid), sofern geeignet als Mono- oder Kombinationstherapie.* c) für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (hier: MTX) ansprachen:	Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in d) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[2] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, e) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, f) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben. MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bDMARDs in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit. d) für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung **mit mehreren** krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen: *bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit.* e) für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen: *Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus; in Abhängigkeit von der Vortherapie.* Pfizer folgt in seinem Dossier der Einteilung der Teilpopulationen durch den G-BA, differenziert aber darüberhinausgehend jeweils noch die Monotherapie mit Tofacitinib von der Kombinationstherapie (Tofacitinib+MTX). Evidenzbasierend auf der Studie ORAL STANDARD war nur für die beiden Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi verfügbar. Der Anteil der Teilpopulationen an der Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD beträgt 39 % (c)-Kombi) bzw. 51 % (d)-Kombi).	In der Zweitlinientherapie werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht- Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren[2] unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der European League Against Rheumatism[3] (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird. Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben,

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vorliegende Stellungnahme fügt der Evidenzbasis als weitere Einzelstudie die klinische Studie ORAL STRATEGY hinzu, deren Ergebnisse bei Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung noch nicht vorlagen. Wiederum sind nur Studiendaten für die Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi verfügbar. Der Anteil der Teilpopulationen an der Gesamtpopulation der Studie ORAL STRATEGY beträgt 40 % (c)-Kombi) bzw. 21 % (d)-Kombi). Die für ORAL STANDARD und für ORAL STRATEGY gewählte aktive Vergleichstherapie entspricht der Festlegung der zVT durch den G-BA. Aus den vom G-BA vorgegebenen Optionen wird für die Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi jeweils Adalimumab+MTX als zVT ausgewählt. Auch durch die Einbeziehung der Studie ORAL STRATEGY ergibt sich aus Sicht von Pfizer keine belastbare Evidenz für andere als die im eingereichten Dossier adressierten Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi. Die Stellungnahme fokussiert somit, entsprechend der Darstellung im eingereichten Dossier, auf den Vergleich von Tofacitinib gegen Adalimumab, jeweils in Kombination mit MTX, in den beiden Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi.	wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientenkollektive als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Weiterhin wurde von den Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen, sodass eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe im vorliegenden Fall als gerechtfertigt angesehen wird. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch die Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst. Die Leitlinie der EULAR[20] empfiehlt den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich

[20] Smolen JS, *et al*. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF-alpha-Inhibitoren. Gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab mit einem von der TNF-alpha-Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt wurde. Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den genannten Gruppen sind neben Zulassungsstatus und Erprobungsgrad ebenso Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch für Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Abatacept und Golimumab sind nur in Kombination mit MTX, demnach nur für Patientenpopulation b2, zugelassen. Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie“ sind explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapie nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Seit Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe ebenso der Einsatz eines TNF-alpha-Inhibitors als zweckmäßig anzusehen. Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet. Demnach ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ein Wechsel der bDMARD-Therapie unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit zweckmäßig. Die Therapie sollte immer in Abhängigkeit von der Vortherapie gewählt werden und je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. Der JAK-Inhibitor Baricitinib sowie der Interleukin-Inhibitor Sarilumab stehen erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung. Daher

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden diese als nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar. Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.
Vergleichende Beschreibung der Studien Die Studie ORAL STANDARD ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte klinische Studie im Parallelgruppendesign. Sie wurde im eingereichten Dossier bereits ausführlich beschrieben. Mit der Studie ORAL STRATEGY liegen nun die Ergebnisse einer zweiten klinischen Studie vor. Es handelt sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktivkontrollierte klinische Studie im Parallelgruppendesign. Beide Studien betreffen erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (RA) und inadäquatem Ansprechen auf Methotrexat (MTX). Die Behandlungsdauer beträgt in beiden Studien 52 Wochen.	Basis der Nutzenbewertung sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Phase-III-Studien ORAL STANDARD (A3921064) sowie ORAL STRATEGY (A3921187) inklusive einer metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien. Bei der Studie ORAL STANDARD handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, 52-wöchige RCT im Parallelgruppendesign. Eingeschlossen wurden insgesamt 717 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben. Randomisiert wurden diese Patienten auf 5 Studienarme, wobei für die nachfolgende Nutzenbewertung die beiden Placebo+MTX-Arme sowie der

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für ORAL STANDARD wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als gering eingestuft. Hierzu wird auf die entsprechende Darstellung im zur Nutzenbewertung eingereichten Dossier verwiesen. [Pfizer Pharma GmbH 2017] In der ORAL STRATEGY erfolgte die Randomisierung der geeigneten Patienten nach der *Screening*-Periode automatisiert auf die Behandlungsarme (Tofacitinib, Tofacitinib+MTX, Adalimumab+MTX) im Verhältnis 1:1:1. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Zuweisung über ein *Interactive Voice Response System* (IVRS) gewährleistet. Durch das doppelblinde Studiendesign hatten weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte sowie die Mitarbeiter des Sponsors Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe das zweckmäßige Placebo zu Tofacitinib, MTX bzw. Adalimumab (*Triple-Dummy*). Das Dosierungsintervall des aktiven Wirkstoffes und des zugehörigen Placebos war jeweils identisch. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial der ORAL STRATEGY auf Studienebene demnach ebenfalls als „niedrig“ eingestuft. Weitere Informationen zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie auch für die in der vorliegenden Stellungnahme dargestellten Endpunkte, können den Verzerrungsbögen im Anhang entnommen werden. [Pfizer 2017l]	Studienarm mit einer nicht zulassungskonformen Tofacitinib-Behandlung (10 mg BID, d.h. zweimal täglich) keine Relevanz haben. Die Nutzenbewertung basiert demnach auf den Daten der beiden relevanten Studienarme Tofacitinib+MTX (Interventionsarm) sowie Adalimumab+MTX (Vergleichsarm). Im Interventionsarm (n=204) wurde eine orale Behandlung mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib durchgeführt, während im Vergleichsarm (n=204) Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie zulassungskonform alle 2 Wochen als subkutane Injektion verabreicht wurde. Sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm erfolgte jeweils eine subkutane Placebo-Injektion bzw. eine orale Placebo-Gabe zur Verblindung. In beiden Armen wurde die individuelle, stabile (orale oder parenterale) MTX-Dosis der letzten 6 Wochen vor Studieneinschluss fortgeführt und gegebenenfalls im Rahmen einer Rescue-Therapie zeitlich begrenzt die Einnahme von Analgetika (Paracetamol oder Opioide), NSAIDs und/oder oralen Kortikosteroiden ermöglicht. Die Studiendauer betrug 52 Wochen. Die Studie ORAL STANDARD untersuchte als primäre Endpunkte die ACR20-Response (20-%ige Verbesserung in den ACR-Kriterien) zu Woche 24, den körperlichen Funktionssstatus (HAQ-DI) zu Woche 12 sowie die Krankheitsaktivität (DAS28-ESR < 2,6) zu Woche 24; als sekundäre Endpunkte wurden weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zu Woche 24 und zu Woche 52 erfasst. Die zweite für die Nutzenbewertung relevante Phase-III-Studie ORAL

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die wesentlichen Merkmale der beiden klinischen Studien sind in nachfolgender Tabelle gegenüber gestellt. [Pfizer 2014, Pfizer 2017h] Tabelle 2: Designmerkmale ORAL STADARD / ORAL STRATEGY **ORAL STANDARD (A3921064; NCT00853385)** / **ORAL STRATEGY (A3921187; NCT02187055)** Design: RCT, Phase III, doppelblind, parallel, placebokontrolliert mit aktivkontrollierter Extensionsphase. / Randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase IIIb/IV. Population: Erwachsene Patienten mit aktiver RA und inadäquatem Ansprechen auf MTX. / Erwachsene Patienten mit aktiver RA und inadäquatem Ansprechen auf MTX. **ORAL STANDARD (A3921064; NCT00853385)** / **ORAL STRATEGY (A3921187; NCT02187055)**	STRATEGY ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie mit einer Studiendauer von 12 Monaten. Eingeschlossen wurden (analog zur Studie ORAL STANDARD) Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben. Insgesamt wurden 1152 Patientinnen und Patienten auf die Arme Tofacitinib (n=386), Tofacitinib+MTX (n=378) und Adalimumab+MTX (n=388) randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind lediglich die Studienarme Tofacitinib+MTX sowie Adalimumab+MTX relevant. Auch in dieser Studie wurde die Studienmedikation (inklusive MTX als Begleitbehandlung) analog zur Studie ORAL STANDARD in beiden Armen zulassungsgemäß verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studie ORAL STRATEGY war die ACR50-Response (50-%ige Verbesserung in den ACR-Kriterien) von Studienbeginn bis Monat 6. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen erhoben.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Wesentliche Einschluss-kriterien	- Vorhandensein von mind. 4 der 7 ACR Kriterien für die Diagnose von RA
	- Vorliegen von RA sowohl zu Screening als auch zu Baseline:
	  - ≥ 6 empfindliche / druckschmerzhafte Gelenke (von 68 untersuchten) und
	  - ≥ 6 geschwollene Gelenke (von 66 untersuchten Gelenken).
	ESR (Westergren Metho-de) > 28 mm/h oder CRP > 7 mg/L via Zentrallabor.
	- Vorliegen der Klasse I, II oder III der ACR Kriterien von 1991.
	- Orale oder parenterale MTX-Behandlung während mind. 4 Monate vor erster Studienmedikationsgabe.
	- Gabe von Folsäure ≥ 5 mg wöchentlich während mind. 4 Wochen vor der ersten Studienmedikationsgabe.
	- Inadäquates Ansprechen auf MTX; offensichtliches Vorhandensein von Krankheitsaktivität.
		- Score von 6 oder höher entsprechend der 2010 ACR- EULAR Klassifikation für RA (2010)
		- ≥4 empfindliche / druckschmerzhafte Gelenke ≥4 geschwollene Gelenke (von 28 untersuchten Gelenken) zu Screening und zu Baseline/Visit 2.
		- Screening CRP ≥ 3 mg/L (Zentrallabor).
		- Vorliegen der Klasse I, II oder III der ACR Kriterien von 1991.
		- MTX-Behandlung während mind. 4 Monate vor erster Studienmedikationsgabe.
		- Gabe von Folsäure ≥ 5 mg wöchentlich während mind. 4 Wochen vor der ersten Studienmedikationsgabe.
		- Inadäquates Ansprechen auf MTX; offensichtliches Vorhandensein von Krankheitsaktivität.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	ORAL STANDARD (A3921064; NCT00853385)	**ORAL STRATEGY (A3921187; NCT02187055)**
Wesentliche Ausschluss-kriterien	- Versagen auf eine TNFi Therapie bzgl. Wirksamkeit bzw. Vorliegen eines TNFi spezifischen unerwünschten Ereignisses. - Patienten, die Adalimumab in der Vorgeschichte verabreicht bekommen haben. - Patienten mit nicht erlaubter Begleitmedikation (s. Studienprotokoll, Appendix 4): intravenöse oder intramuskuläre Kortikosteroide, Immunotherapien, und andere DMARDs als MTX waren während der Studie nicht erlaubt. Topische NSAIDs waren erlaubt. - Patienten, die bereits an einer klinischen Studie für CP-690,550 teilgenommen haben.	- Versagen auf eine TNFi Therapie bzgl. Wirksamkeit bzw. Vorliegen eines TNFi spezifischen unerwünschten Ereignisses. - Patienten, die Adalimumab in der Vorgeschichte verabreicht bekommen haben. - Vorangegangene Behandlung mit Tofacitinib. - Behandlung mit DMARDs ausser MTX innerhalb der definierten Washout-Periode bei Studienbeginn. - Behandlung mit biologischen oder konventionellen DMARDs (inkl. Malariatherapie) ausser MTX innerhalb der bei Studienbeginn definierten Washoutperiode bei Studienbeginn.
Studiendauer	1 Jahr	1 Jahr
Ort und Zeitraum	115 Zentren weltweit 05/2009 – 03/2011	199 Zentren weltweit 08/2014 – 12/2016
Randomisierung	N=717 randomisierte Patienten. Randomisierung via IVRS im Verhältnis 4:4:1:1:4	N=1.152 randomisierte Patienten. Randomisierung via IVRS im Verhältnis 1:1:1
Interventionen (Zahl randomisierter	• Tofacitinib 5 mg BID (n=204); • Tofacitinib 10 mg BID (n=201)	• Tofacitinib 5 mg BID (n=386) [a] • Tofacitinib 5 mg BID+MTX

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Patienten)	[a]		(n=378)	
	ORAL STANDARD (A3921064; NCT00853385)		**ORAL STRATEGY (A3921187; NCT02187055)**	
	• PLC → Tofacitinib 5 mg BID (n=56) [a; b] • PLC → Tofacitinib 10 mg BID (n=52) [a; b] • Adalimumab 40 mg jede 2. Woche (n=204) Die Patienten wurden in allen Studienarmen in Kombination mit MTX behandelt.		• Adalimumab 40 mg jede 2. Woche SC+MTX (n=388)	
Charakterisierung der dossierrelevanten Interventionen	Tofacitinib 5 mg BID oral + MTX oral jede Woche	Adalimumab 40 mg SC eow + MTX oral jede Woche	Tofacitinib 5 mg BID oral + MTX oral jede Woche + PLC Adalimumab 40 mg SC eow	PLC Tofacitinib 5 mg BID oral + MTX oral jede Woche + Adalimumab 40 mg SC eow

[a] Für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevante Studienarme; nicht im Dossier/der Stellungnahme dargestellt.

[b] Nach 3 Monaten wurden die *Nonresponder* (≤ 20% Reduktion jeweils der Anzahl geschwollener und schmerzender Gelenke) verblindet auf die vorher bestimmte aktive Behandlung umgestellt. Nach 6 Monaten erfolgte die Umstellung aller bis dato nicht einer aktiven Behandlung neu zugewiesenen Patienten der Placebo-Arme (Ende der Placebo-kontrollierten Phase).

ADA: Adalimumab; b-DMARD: *biological* DMARD; BID: zweimal täglich (bis in die); eow: jede 2. Woche (*every other week*); MTX: Methotrexat; SC: subkutan (*subcutaneous*)

Eine ausführliche Charakterisierung des Designs und der Methodik der ORAL STRATEGY Studie gemäß CONSORT-Statement ist ebenfalls dem Anhang beigefügt. [Pfizer 2017m]

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Meta-Analyse Aufgrund der hinreichenden Ähnlichkeit von ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY betreffend der Fragestellung (klinische Homogenität) und der hinreichenden Homogenität der zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte (statistische Homogenität), wurden die Studienresultate quantitativ mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst. Dabei wurde die Statistik-Software R, Version 3.4.1 mit dem Paket Meta, Version 4.8-4 verwendet. [Schwarzer 2017, Venables 2017] Der Therapieeffekt wurde anhand des relativen Risikos (RR) zusammengefasst. Es kommen zum einen Modelle mit festem Effekt zum Einsatz, die (z.B. durch die Inverse der Varianz) gewichtete Mittelwerte der Effektstärken liefern. Es werden zum anderen aber auch häufig Modelle mit zufälligen Effekten gewählt, bei denen eine Schätzung der Varianz zwischen den einzelnen Studien (Heterogenität) berücksichtigt wird. Liegen Informationen darüber vor, dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind, ist eine Meta-Analyse unter der Annahme eines festen Effekts ausreichend. Des Weiteren ist zu beachten, dass die aus einem Modell mit festen Effekten berechneten Konfidenzintervalle für den erwarteten Gesamteffekt selbst bei Vorhandensein einer geringen Heterogenität im Vergleich zu Konfidenzintervallen aus einem Modell mit zufälligen Effekten eine substanziell kleinere Überdeckungswahrscheinlichkeit aufweisen können. Die Anwendung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten stößt jedoch im Fall von nur zwei Studien an ihre Grenzen. Da im Fall sehr weniger Studien die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist, kann die Anwendung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten zu sehr	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Basis der Nutzenbewertung sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Phase-III-Studien ORAL STANDARD (A3921064) sowie ORAL STRATEGY (A3921187) inklusive einer metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
breiten Konfidenzintervallen führen, die möglicherweise keine Aussagen zur Evidenzlage mehr zulassen. Gerade im Fall sehr weniger Studien sollte daher die Anwendung des Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Erwägung gezogen werden. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017] Modelle mit zufälligen Effekten wurden als Ergänzung zusätzlich berechnet und dargestellt. Bei Modellen mit zufälligen Effekten, wurde die Knapp-Hartung-Methode verwendet. [Veroniki 2015] Die Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe der Berechnung der I^2-Statistik und eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert). Um statistische Heterogenität festzustellen, wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 verwendet. Für die I^2-Statistik wurden die in den IQWiG-Methoden beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (≥ 50 % indiziert substanzielle Heterogenität, ≥ 90 % erhebliche Heterogenität) herangezogen. War die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p>0,05$ (Heterogenitätstest), wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Bei mittelmäßiger bzw. substanzieller Heterogenität ($I^2 \geq 50$ und < 90 %) mit $p>0,05$ und gleichgerichteten Effekten wurde eine moderate Datenlage beschrieben und ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet. Auch bei erheblicher Heterogenität und $p\leq0,05$ wurden zusammenfassende Schätzer berechnet, deren Interpretierbarkeit ist allerdings kritisch. Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patienten-charakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Merkmale: • Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre)	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Geschlecht (männlich, weiblich) • Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) • Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige) Wie vom G-BA und in der Methodik des IQWiG gefordert [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017], wurden mögliche Effektmodifikatoren mittels Q-Test im Rahmen einer Meta-Analyse identifiziert. Waren gleiche Kategorisierungen der Subgruppen in mehr als einer Studie verfügbar, so wurden die Effektschätzer zunächst innerhalb der jeweiligen Subgruppe über die Studien hinweg meta-analytisch in einem Modell fixer Effekte zusammengefasst und dann im Rahmen einer weiteren Meta-Analyse auf Heterogenität überprüft. Angewandt wurde auch hier der Q-Test. Lag dessen p-Wert unter 0,05, wurde dies als Beleg für eine Effektmodifikation gewertet, ein p-Wert ≥ 0,05 und < 0,2 als Hinweis. Detaillierte Ergebnisse zu Sub-gruppen wurden präsentiert, wenn es mindestens Belege auf eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstest < 0,05) zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. [Pfizer 2017b, Pfizer 2017i, Pfizer 2017j, Pfizer 2017k] Im Anhang zur vorliegenden Stellungnahme finden sich darüber hinaus auch die entsprechenden Meta-Analysen, durchgeführt mit einem Modell zufälliger Effekte. Deren Ergebnisse werden aber im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme nicht präsentiert und dienen der Vervollständigung der eingereichten Unterlagen. [Pfizer 2017b, Pfizer 2017i, Pfizer 2017j, Pfizer 2017k]	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Charakterisierung der Studienpopulationen Nachfolgend werden die Merkmale der dossierrelevanten Teilpopulationen dargestellt: [Pfizer 2017c, Pfizer 2017d, Pfizer Pharma GmbH 2017] **Teilpopulation c)-Kombi**: Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen. **Teilpopulation d)-Kombi**: Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung **mit mehreren** krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen. Als Patienten „mit ungünstigen Prognosefaktoren“ werden Patienten mit Gelenkerosionen gewertet. Patienten ohne Gelenkerosionen werden als Patienten mit ungünstigen Risikofaktoren eingestuft, wenn sie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen (DAS28 > 5,1). Zudem werden Patienten ohne Gelenkerosionen, welche einen positiven Rheumafaktor und/oder hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene aufweisen, als Patienten mit Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren eingestuft. In der Teilpopulation c)-Kombi war die mittlere Krankheitsdauer in ORAL STRATEGY mit 7,1 (Tofacitinib+MTX) und 7,9 Jahren (Adalimumab+MTX) länger als in ORAL STANDARD (je 5,1 Jahre). Für die Teilpopulation d)-Kombi ist hingegen die mittlere Krankheitsdauer in ORAL STRATEGY mit 7,6 (Tofacitinib+MTX) bzw. 8,0 Jahren (Adalimumab+MTX) kürzer als in ORAL STANDARD (9,1 bzw. 10,1 Jahre).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Änderungen gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund patientenübergreifender Aspekte</u> Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD vorgelegt. In der ORAL STANDARD-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden sowohl „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ als auch „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ eingeschlossen, die sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologika-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (Biologika- naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt sind sich beide Teilpopulationen aber sowohl innerhalb der Einzelstudien als auch studienübergreifend in ihren Charakteristika hinreichend homogen und ausgeglichen. Die gegenüber der Zahl in die jeweiligen Studienarme randomisierten Patienten geringeren Patientenzahlen in den nachfolgenden Tabellen resultieren aus der Differenzierung der Teilpopulationen. D. h. die für die jeweilige Teilpopulation auswertbaren Patienten sind jeweils nur ein Teil der in den jeweiligen Behandlungsarm insgesamt randomisierten Studienteilnehmer. Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie	rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens (neue Patientengruppe b) durchgeführt wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils eines neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition auf Grundlage einer größeren Population möglich. Basis der Nutzenbewertung sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Phase-III-Studien ORAL STANDARD (A3921064) sowie ORAL STRATEGY (A3921187) inklusive einer metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien. Innerhalb der relevanten Studienarme Tofacitinib+MTX bzw. Adalimumab+MTX sind nicht jeweils alle eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung in der vorliegenden Fragestellung geeignet, so dass jeweils nur diejenigen Teilpopulationen der beiden Studienarme betrachtet werden, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen. Dabei handelt es sich jeweils um diejenigen Patienten der Studienarme Tofacitinib+MTX bzw. Adalimumab+MTX, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren cDMARDs ansprachen. In die Auswertung fließen demnach einerseits Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD (hier MTX) ein [für die Studie ORAL STANDARD insg. 157 Patienten (n=81 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=76 im

Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie	**STANDARD (A3921064)**		**STRATEGY (A3921187)**	
	Tofacitinib +MTX N=81	**Adalimumab +MTX N=76**	**Tofacitinib +MTX N=241**	**Adalimumab +MTX N=216**
Geschlecht: n (%) männlich weiblich	13 (16,0) 68 (84,0)	12 (15,8) 64 (84,2)	42 (17,4) 199 (82,6)	38 (17,6) 178 (82,4)
Alter [Jahre]: Mittelwert ± SD	55,2 ± 12,5	52,2 ± 12,1	50,7 ± 13,6	50,6 ± 13,2
Alter: n (%) ≤ 65 Jahre > 65 Jahre	62 (76,5) 19 (23,5)	64 (84,2) 12 (15,8)	210 (87,1) 31 (12,9)	187 (86,6) 29 (13,4)
Gewicht [kg]: Mittelwert ± SD	75,3 ± 17,3	75,9 ± 16,3	74,4 ± 17,4	74,7 ± 18,4
BMI [kg/m^2]:	28,6 ± 6,3	28,7 ± 6,0	28,3 ± 6,3	28,3 ± 6,0

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Mittelwert ± SD				

Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie	**STANDARD (A3921064)**		**STRATEGY (A3921187)**	
	Tofacitinib +MTX N=81	**Adalimumab +MTX N=76**	**Tofacitinib +MTX N=241**	**Adalimumab +MTX N=216**
Ethnizität: n (%) Weiße Schwarze Asiaten Sonstige	 64 (79,0) 2 (2,5) 7 (8,6) 8 (9,9)	 58 (76,3) 2 (2,6) 7 (9,2) 9 (11,8)	 199 (82,6) 11 (4,6) 12 (5,0) 19 (7,9)	 181 (83,8) 6 (2,8) 10 (4,6) 19 (8,8)
Region: n (%) Europa USA/Kanada Lateinamerika Sonstige	 42 (51,9) 19 (23,5) 11 (13,6) 9 (11,1)	 41 (53,9) 13 (17,1) 10 (13,2) 12 (15,8)	 109 (45,2) 48 (19,9) 63 (26,1) 21 (8,7)	 90 (41,7) 41 (19,0) 62 (28,7) 23 (10,6)
Krankheitsdauer [Jahre]: Mittelwert ± SD	5,1 ± 6,7	5,1 ± 6,4	7,1 ± 6,7	7,9 ± 7,6
ESR [mm/Std]: Mittelwert ± SD	48,8 ± 23,3	47,0 ± 22,4	47,1 ± 25,6	46,3 ± 26,4
CRP [mg/L]: Mittelwert ± SD	14,6 ± 20,8	18,8 ± 24,1	17,9 ± 20,5	15,6 ± 16,5
DAS28-4(ESR): n (%) < 2,6 2,6 – 3,2 > 3,2 – ≤ 5,1 > 5,1 unbekannt	 0 (0,0) 0 (0,0) 6 (7,4) 71 (87,7) 4 (4,9)	 0 (0,0) 0 (0,0) 5 (6,6) 67 (88,2) 4 (5,3)	 0 (0,0) 0 (0,0) 12 (5,0) 227 (94,2) 2 (0,8)	 0 (0,0) 0 (0,0) 20 (9,3) 194 (89,8) 2 (0,9)
DAS28-4(ESR): Mittelwert ± SD	6,6 ± 1,0	6,4 ± 0,9	6,6 ± 0,9	6,5 ± 1,0

Adalimumab+MTX-Arm) sowie für die Studie ORAL STATEGY insgesamt 457 Patienten (n=241 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=216 im Adalimumab+MTX-Arm)], und andererseits Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs ein [für die Studie ORAL STANDARD insgesamt 206 Patienten insgesamt (n=102 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=104 im Adalimumab+MTX-Arm) sowie für die Studie ORAL STATEGY insgesamt 241 Patienten insgesamt (n=106 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=135 im Adalimumab+MTX-Arm)]. Auch wenn diese beiden Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar.

Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Tofacitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt hier hilfsweise entsprechend der im Dossier vorgelegten Aufteilung der Patientenpopulationen nach Vortherapie, da keine Darstellung der Ergebnisse der gesamten Population b2 vorliegt.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
DAS28-4(CRP): Mittelwert ± SD	5,7 ± 1,0	5,7 ± 1,0	5,5 ± 0,9	5,7 ± 0,9	
Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie	**STANDARD (A3921064)**		**STRATEGY (A3921187)**		
	Tofacitinib +MTX N=81	**Adalimumab +MTX N=76**	**Tofacitinib +MTX N=241**	**Adalimumab +MTX N=216**	
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28): Mittelwert ± SD	16,2 ± 7,3	15,4 ± 7,0	16,2 ± 6,3	15,7 ± 6,8	
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68): Mittelwert ± SD	30,2 ± 16,0	28,6 ± 16,2	Nicht erhoben	Nicht erhoben	
Anzahl geschwollener Gelenke (28): Mittelwert ± SD	11,4 ± 5,4	11,1 ± 5,5	12,2 ± 5,6	11,3 ± 5,3	
Anzahl geschwollener Gelenke (66): Mittelwert ± SD	16,3 ± 8,8	15,9 ± 8,2	Nicht erhoben	Nicht erhoben	
Anti-CCP: n (%) positiv negativ unbekannt	 49 (60,5) 31 (38,3) 1 (1,2)	 56 (73,7) 20 (26,3) 0 (0,0)	 126 (52,3) 48 (19,9) 67 (27,8)	 114 (52,8) 39 (18,1) 63 (29,2)	
Rheumafaktor: n (%) positiv negativ unbekannt	 51 (63,0) 26 (32,1) 4 (4,9)	 47 (61,8) 27 (35,5) 2 (2,6)	 103 (42,7) 70 (29,0) 68 (28,2)	 98 (45,4) 52 (24,1) 66 (30,6)	
HAQ-DI: Mittelwert ± SD	1,4 ± 0,6	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,6	
Anti-CCP = Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide, BMI = *Body-Mass-Index*, CRP = C-reaktives Protein, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic drug*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, MTX = Methotrexat, n = Anzahl, SD = Standardabweichung (*standard deviation*).

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Population d)-Kombi: MTX und mind. ein weiteres csDMARD in Vortherapie

Population d)-Kombi: MTX und mind. ein weiteres csDMARD in Vortherapie	**STANDARD (A3921064)**		**STRATEGY (A3921187)**	
	Tofacitinib +MTX N=102	**Adalimumab +MTX N=104**	**Tofacitinib +MTX N=106**	**Adalimumab +MTX N=135**
Geschlecht: n (%) männlich weiblich	 13 (12,7) 89 (87,3)	 26 (25,0) 78 (75,0)	 15 (14,2) 91 (85,8)	 19 (14,1) 116 (85,9)
Alter [Jahre]: Mittelwert ± SD	52,1 ± 11,0	53,3 ± 11,0	48,1 ± 13,1	50,0 ± 12,6
Alter: n (%) ≤ 65 Jahre > 65 Jahre	 89 (87,3) 13 (12,7)	 93 (89,4) 11 (10,6)	 100 (94,3) 6 (5,7)	 121 (89,6) 14 (10,4)
Gewicht [kg]: Mittelwert ± SD	69,6 ± 20,0	69,5 ± 15,2	69,5 ± 17,6	73,9 ± 21,5
BMI [kg/m^2]: Mittelwert ± SD	25,9 ± 6,8	25,8 ± 4,8	26,3 ± 5,8	28,0 ± 7,3
Ethnizität: n (%) Weiße Schwarze Asiaten Sonstige	 74 (72,5) 2 (2,0) 19 (18,6) 7 (6,9)	 74 (71,2) 0 (0,0) 19 (18,3) 11 (10,6)	 67 (63,2) 7 (6,6) 21 (19,8) 11 (10,4)	 85 (63,0) 11 (8,1) 28 (20,7) 11 (8,1)
Region: n (%) Europa	 64 (62,7)	 61 (58,7)	 34 (32,1)	 47 (34,8)

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
USA/Kanada Lateinamerika Sonstige	9 (8,8) 7 (6,9) 22 (21,6)	11 (10,6) 11 (10,6) 21 (20,2)	10 (9,4) 25 (23,6) 37 (34,9)	20 (14,8) 26 (19,3) 42 (31,1)	
Population d)-Kombi: MTX und mind. ein weiteres csDMARD in Vortherapie	**STANDARD (A3921064)**		**STRATEGY (A3921187)**		
	Tofacitinib +MTX N=102	**Adalimumab +MTX N=104**	**Tofacitinib +MTX N=106**	**Adalimumab +MTX N=135**	
Krankheitsdauer [Jahre]: Mittelwert ± SD	9,2 ± 7,6	10,1 ± 7,5	7,6 ± 7,0	8,0 ± 7,0	
ESR [mm/Std]: Mittelwert ± SD	47,3 ± 23,5	50,1 ± 24,9	56,2 ± 31,4	48,1 ± 24,2	
CRP [mg/L]: Mittelwert ± SD	14,5 ± 15,8	18,0 ± 22,7	20,8 ± 25,7	16,2 ± 18,5	
DAS28-4(ESR): n (%) < 2,6 2,6 – 3,2 > 3,2 - ≤ 5,1 > 5,1 unbekannt	 0 (0,0) 0 (0,0) 4 (3,9) 96 (94,1) 2 (2,2)	 0 (0,0) 0 (0,0) 10 (9,6) 91 (87,5) 3 (2,9)	 0 (0,0) 0 (0,0) 5 (4,7) 99 (93,4) 2 (1,9)	 0 (0,0) 0 (0,0) 11 (8,1) 121 (89,6) 3 (2,2)	
DAS28-4(ESR): Mittelwert ± SD	6,6 ± 0,9	6,3 ± 0,9	6,5 ± 1,0	6,4 ± 1,0	
DAS28-4(CRP): Mittelwert ± SD	5,7 ± 0,9	5,5 ± 1,0	5,7 ± 1,0	5,7 ± 1,0	
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28): Mittelwert ± SD	15,8 ± 6,5	13,6 ± 7,1	14,3 ± 6,5	14,6 ± 6,6	
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68): Mittelwert ± SD	27,4 ± 14,3	25,0 ± 14,4	Nicht erhoben	Nicht erhoben	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anzahl geschwollener Gelenke (28): Mittelwert ± SD	11,8 ± 5,1	11,3 ± 5,8	11,0 ± 5,8	10,9 ± 5,7	
Population d)-Kombi: MTX und mind. ein weiteres csDMARD in Vortherapie	**STANDARD (A3921064)**		**STRATEGY (A3921187)**		
	Tofacitinib +MTX N=102	**Adalimumab +MTX N=104**	**Tofacitinib +MTX N=106**	**Adalimumab +MTX N=135**	
Anzahl geschwollener Gelenke (66): Mittelwert ± SD	17,0 ± 9,0	16,3 ± 8,5	Nicht erhoben	Nicht erhoben	
Anti-CCP: n (%) positiv negativ unbekannt	 82 (80,4) 20 (19,6) 0 (0,0)	 79 (76,0) 24 (23,1) 1 (1,0)	 49 (46,2) 18 (17,0) 39 (36,8)	 70 (51,9) 17 (12,6) 48 (35,6)	
Rheumafaktor: n (%) positiv negativ unbekannt	 70 (68,6) 32 (31,4) 0 (0,0)	 74 (71,2) 30 (28,8) 0 (0,0)	 50 (47,2) 17 (16,0) 39 (36,8)	 51 (37,8) 35 (25,9) 49 (36,3)	
HAQ-DI: Mittelwert ± SD	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,7	
Abkürzungen: Anti-CCP = Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide, BMI = *Body-Mass-Index*, CRP = C-reaktives Protein, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, MTX = Methotrexat, n bzw. N = Anzahl, SD = Standardabweichung (*standard deviation*).					

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auswahl der Endpunkte Die Auswahl der nachfolgend dargestellten Endpunkte folgt der Vorgabe des G-BA aus dem Beratungsgespräch. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016] Für die Morbidität werden insbesondere folgende Endpunkte bestimmt: • Remission: gemessen via Boolean-based ACR / EULAR Definition; Hierbei mussten die Patienten alle der folgenden Bedingungen erfüllen: Druckschmerzhafte Gelenke ≤ 1; Geschwollene Gelenke ≤ 1; CRP ≤ 10 mg/l; Patientenkrankheitsaktivitätseinschätzung für Arthritis ≤ 10 auf einer 100 mm VAS sowie mittels DAS28-4 < 2,6 (Bestimmung sowohl mit der Blutsenkungsrate (ESR) als auch mittels C-reaktiven Protein (CRP)). • Krankheitsaktivität: Niedrige Krankheitsaktivität (Low Disease Activity) gemessen via DAS28-4 ≤ 3,2, ebenfalls gemessen mittels ESR sowie CRP. • Schmerzen: gemessen mit einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS). Untersucht wurde die Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung nach 12 Monaten um ≥ 10 Punkte bzw. 10 mm auf der VAS. • Funktionsstatus: gemessen wurde der Funktionsstatus mittels der *Health Assessment Questionnaires*, HAQ-DI. Als *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) wird hier häufig eine Verbesserung um > 0,22 Punkte genannt. [Orbai 2015] Als ergänzende Schwellenwerte wurde eine Verbesserung > 0,3 Punkte und eine Verbesserung > 0,5 Punkte ebenfalls in die Analyse mit einbezogen.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Fatigue: gemessen via FACIT-F. Untersucht wurde die Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte. • Schlafqualität: gemessen mit Hilfe des MOS Schlafscores. Untersucht wurde die Anzahl Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 6 Punkte nach 12 Monaten. Dieser Endpunkt wurde in der ORAL STRATEGY nicht mehr gemessen und wird entsprechend auch in dieser Stellungnahme, da im eingereichten Dossier für ORAL STANDARD dargestellt, nicht beschrieben. • EULAR-Response Kriterien: Die EULAR-Response Kriterien wurden sowohl mit der Blutsenkungsrate (ESR) als auch mit dem C-reaktiven Protein (CRP) bestimmt. Die EULAR-Response-Kriterien verlangen keine prozentuale Änderung, sondern eine Änderung um einen bestimmten DAS28-4 Scorewert und zusätzlich den Rückgang auf eine bestimmte aktuelle Krankheitsaktivität, gemessen mit dem DAS28-4. Die erreichte aktuelle Aktivität ist für den Patienten und seine Krankheitsprognose wesentlich relevanter als die prozentuale Besserung. • Lebensqualität – gemessen mittels SF-36. Die Sicherheit wurde mittels folgender Endpunkte erhoben: • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI, *Adverse Events of Special Interest*)	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Darstellung der Resultate: Morbidität ***Teilpopulation c)-Kombi*** [Pfizer 2017a, Pfizer 2017b, Pfizer Pharma GmbH 2017] • Remission – Teilpopulation c)-Kombi: Betreffend die Boolean-based ACR / EULAR Remission konnte weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mit Tofacitinib+MTX bzw. Adalimumab+MTX behandelten Patienten festgestellt werden. Gleiches gilt bzgl. des DAS28-4 < 2,6 (ESR bzw. CRP) Auch die Messung der Remission via einer Verbesserung des CDAI um ≤ 2,8 Punkte zeigte keinen signifikanten Unterschied. • Krankheitsaktivität – Teilpopulation c)-Kombi: Hinsichtlich DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 zeigte sich weder in den einzelnen Studien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 zeigte sich in der ORAL STRATEGY (RR=0,74; 95 %-KI [0,56–0,97]; p=0,028] und in der Meta-Analyse (RR=0,74; 95 %-KI [0,58–0,95]; p=0,018] ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Adalimumab+MTX. • EULAR-Response (Gute Verbesserung) – Teilpopulation c)-Kombi: Bei der EULAR-Response (Kategorie „Gute Verbesserung“ als Veränderung des DAS28-4(ESR)) ergab sich ein in ORAL STRATEGY statistisch signifikanter Vorteil für Adalimumab+MTX (RR=0,74: 95 %-KI [0,56–0,97]; p=0,028]). Dieser Unterschied wurde in der Meta-Analyse	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation b2</u> **Mortalität** Für die Gesamtmortalität liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor. In beiden Studien wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. In der Gesamtstudienpopulation der relevanten Studienarme traten ein bzw. zwei Todesfälle jeweils in einem der beiden Studienarme während der Beobachtungszeit auf. Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen. **Morbidität** Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (CDAI ≤ 2,8), niedriger Krankheitsaktivität (DAS28-ESR ≤ 3,2), krankheitsspezifischer Symptome (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Schmerz, Fatigue, Schlafprobleme), Krankheitsaktivität sowie körperlicher Funktionsstatus dargestellt. *Remission (CDAI ≤ 2,8)* Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein

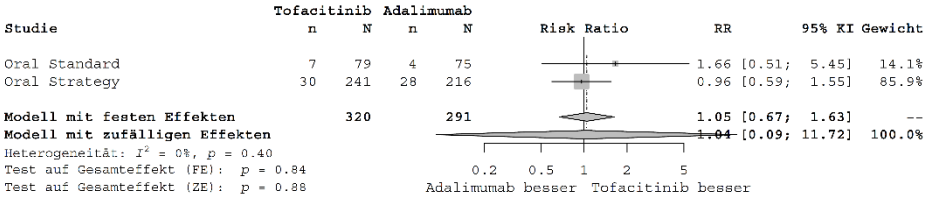
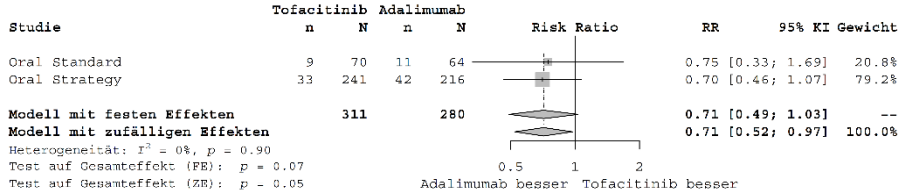
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bestätigt (RR=0,74; 95 %-KI [0,58-0,95]; p=0,018]). Ein statistisch signifikanter Vorteil für Adalimumab+MTX in der Altersgruppe 65 Jahre oder jünger zeigte sich in ORAL STRATEGY in der Teilpopulation c)-Kombi – basierend jedoch nur auf einem Hinweis für eine Interaktion – für folgende Endpunkte: - Remission (DAS28-4(ESR) < 2,6): RR=0,61; 95 %-KI [0,39–0,94], p=0,026. - Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4(CRP) ≤ 3,2): RR=0,8; 95 %-KI [0,66–0,97], p=0,022. - EULAR-Response (Kategorie „Gute Verbesserung“ als Veränderung des DAS28-4(CRP)): RR=0,79: 95 %-KI [0,65–0,96], p=0,018. In allen genannten Fällen liegt die obere Grenze des Konfidenz-intervalls über 0,90 – und damit über der seitens des IQWiG definierten Relevanzgrenze für relative Effektmaße. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017] Betreffend den weiteren Remission- bzw. Krankheitsaktivitäts-Endpunkten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX festgestellt werden. • Schmerzen – Teilpopulation c)-Kombi: In beiden Studien und in der Meta-Analyse zeigt sich nach 12 Monaten auf Ebene der Teilpopulation c)-Kombi kein signifikanter Unterschied in der Schmerzbeurteilung durch den Patienten mittels VAS. Ein Beleg für eine Interaktion ergab sich beim Subgruppenmerkmal „Geschlecht“. In der Ausprägung „Männer“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied: RR=0,73; 95 %-KI [0,55-0,98]; p=0,034. Auch hier wird	klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da Janus-Kinase-Inhibitoren (darunter auch Tofacitinib) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, als besser geeignet angesehen. Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI ≤ 2,8 operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten in der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD unter Tofacitinib+MTX oder Adalimumab+MTX bei Einbeziehung der Ergebnisse beider Einzelstudien sowie der Metaanalyse annähend gleich viele Patienten eine Remission (Gesamt-RR: 0,98 [0,69; 1,40]; p-Wert=0,919). In der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs lässt sich in der Studie ORAL STRATEGY ein signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX beobachten (RR: 1,81 [1,07; 3,07]; p-Wert=0,028). Aus der Studie ORAL STANDARD sowie der Metaanalyse beider Studien lässt sich jedoch kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX ableiten (Gesamt-RR: 1,46 [0,96; 2,21]; p-Wert=0,076).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aber der Schwellenwert des IQWiG von 0,90 für die Relevanz des Unterschiedes überschritten. Zudem basierte das Ergebnis auf einer lediglich geringen Patientenpopulation in dieser Subgruppenausprägung „Männer“ (Tofacitinib+MTX: 42/241 und Adalimumab+MTX: 38/216). • Funktionsstatus – Teilpopulation c)-Kombi: In beiden Studien und in der Meta-Analyse zeigt sich nach 12 Monaten im HAQ-DI kein signifikanter Unterschied im Funktionsstatus. Dies trifft auf alle 3 gewählten Schwellenwerte zu (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte / ≥ 0,3 Punkte/ ≥ 0,5 Punkte) • Fatigue – Teilpopulation c)-Kombi: In beiden Studien und in der Meta-Analyse zeigt sich kein signifikanter Unterschied in Fatigue in der Operationalisierung als Verbesserung des FACIT-F ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline. Insgesamt zeigt sich für Tofacitinib+MTX – über die beiden klinischen Studien und der Meta-Analyse hinweg – in der Teilpopulation c)-Kombi ein zu Adalimumab+MTX vergleichbares Nutzenprofil. In der ORAL STRATEGY und der Meta-Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX beim DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (niedrige Krankheitsaktivität) sowie in der EULAR-Response (Kategorie „Gutes Ansprechen“) gemessen als Veränderung des DAS28-4(ESR). Für die statistisch signifikanten Vorteile von Adalimumab+MTX in der Altersgruppe 65 Jahre oder jünger bei den Endpunkten „Gute Verbesserung“ (EULAR-Response (DAS28-4(CRP)), Remission (DAS28-4(ESR) < 2,6) und niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4(CRP) ≤ 3,2) fehlt eine plausible medizinische Erklärung.	Der Endpunkt „Remission“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI), den DAS28-4 ESR bzw. CRP sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Die für den Endpunkt „Remission“ durch die Operationalisierung als CDAI ≤ 2,8 vorhandenen Effekte lassen sich durch keine der weiteren abgebildeten Operationalisierungen der Remission bestätigen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX weder ein positiver, noch ein negativer Effekt. *Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)* Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR ≤ 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2) zeigt sich unabhängig von der Vortherapie in der Studie ORAL STANDARD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Tofacitinib+MTX und dem Vergleichsarm Adalimumab+MTX. In der Studie ORAL STRATEGY hingegen zeigt sich für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit

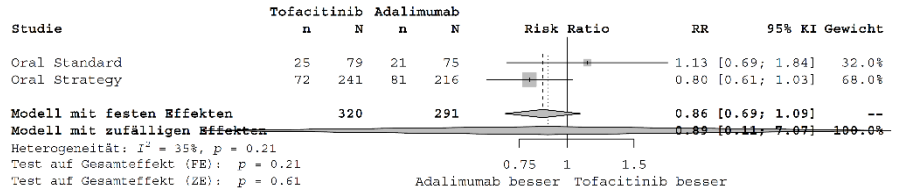
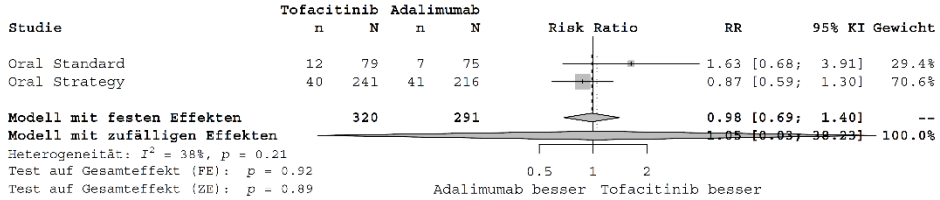
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 5: Ergebnisse zur Morbidität („Remission“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	einem cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (RR: 0,74 [0,56; 0,97]; p-Wert=0,028), der sich auch in der Metaanalyse für diese Teilpopulation als statistisch signifikant abbildet (Gesamt-RR: 0,74 [0,58; 0,95]; p-Wert=0,018). Für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs zeigen sich weder in der Studie ORAL STRATEGY noch in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede. Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den DAS28-4 CRP, den SDAI, den CDAI sowie über das Ansprechen nach EULAR (DAS28-4 basiert) erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ weitere Operationalisierungen unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR ≤ 3,2 beobachtete Nachteil bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD für Tofactinib+MTX gegenüber der Vergleichsintervention durch keinen der weiteren Auswertungen (DAS28-4 CRP, SDAI, CDAI) bestätigt; in der Gesamtschau wird daher für die niedrige Krankheitsaktivität weder ein Vorteil, noch ein Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX abgeleitet. *Anzahl druckschmerzhafter Gelenke* In den Studien wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad des Druckschmerzes der Gelenke ermittelt und die Auswertung u.a. auf

Studie	Tofacitinib +MTX Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert
Morbidität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie			
ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten			
STANDARD	7/79 (8,9)	4/75 (5,3)	1,66 [0,51–5,45], p=0,402
STRATEGY	30/241 (12,5)	28/216 (13,0)	0,96 [0,59–1,55], p=0,869
Meta-Analyse			1,05 [0,67–1,63], p=0,843 I^2=0 %
DAS28-4(ESR) < 2,6 nach 12 Monaten			
STANDARD	9/70 (12,9)	11/64 (17,2)	0,75 [0,33–1,69], p=0,484
STRATEGY	33/241 (13,7)	42/216 (19,4)	0,70 [0,46–1,07], p=0,100
Meta-Analyse			0,71 [0,49–1,03], p=0,074 I^2=0 %
DAS28-4(CRP) < 2,6 nach 12 Monaten			
STANDARD	25/79 (31,6)	21/75 (28,0)	1,13 [0,69–1,84], p=0,622
STRATEGY	72/241 (29,9)	81/216 (37,5)	0,80 [0,61–1,03], p=0,085
Meta-Analyse			0,86 [0,69–1,09], p=0,208 I^2=35 %
CDAI ≤ 2,8 nach 12 Monaten			
STANDARD	12/79 (15,2)	7/75 (9,3)	1,63 [0,68–3,91], p=0,276
STRATEGY	40/241 (16,6)	41/216 (19,0)	0,87 [0,59–1,30], p=0,505
Meta-Analyse			0,98 [0,69–1,40], p=0,919; I^2=38 %

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 1: Forest Plot zur Morbidität („Remission – ACR/EULAR-Remission“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	Basis von 28 Gelenken durchgeführt. Für den Anteil der Patienten mit ≤ 1 druckschmerzhaftes Gelenk zu Woche 52 lässt sich unabhängig von der Vortherapie weder in den beiden Studien, noch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX ableiten. *Anzahl geschwollener Gelenke* In den Studien wurden 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad der Schwellung der Gelenke ermittelt. Für die auf 28 Gelenken basierende Auswertung des Anteils der Patienten mit ≤ 1 geschwollenem Gelenk zu Woche 52 lässt sich ebenfalls unabhängig von der Vortherapie weder in einer der beiden Studien, noch in der metaanalytischen Betrachtung der beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX feststellen.
 ***Abbildung 2: Forest Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	*Schmerz (VAS)* Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Weder in den beiden Studien, noch in der Metaanalyse der beiden Studien zeigt sich unabhängig von der Vortherapie für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX im

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 3: Forest Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***  ***Abbildung 4: Forest Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	Vergleich zu Adalimumab+MTX. *Krankheitsaktivität (VAS über Patient Global Assessment of Arthritis [PatGA])* Die patientenberichtete Krankheitsaktivität stellt für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In den Studien wurde die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer aktuellen Beeinträchtigung durch ihre rheumatoide Arthritis zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keinerlei Beeinträchtigung“ und ein Wert von 100 mm „höchste Beeinträchtigung“ bedeutet. Sowohl in der Studie ORAL STRATEGY (MD -6,91 [-13,20; -0,62]; p-Wert=0,031) als auch in den metaanalytischen Auswertungen der beiden Studien (ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD) (MD -6,17 [-10,79; -1,56]; p-Wert=0,009) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs. Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges’ g: -0,28 [-0,49; -0,07]). In der Studie ORAL STANDARD zeigt sich kein Unterschied für diese Teilpopulation. Die Vorteile von Tofacitinib+MTX gegenüber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 6: Ergebnisse zur Morbidität („Krankheitsaktivität“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Adalimumab+MTX bestätigen sich für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD weder in einer der beiden Studien, noch in der Metaanalyse der Studien. In der Gesamtschau wird daher kein Vorteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX abgeleitet.

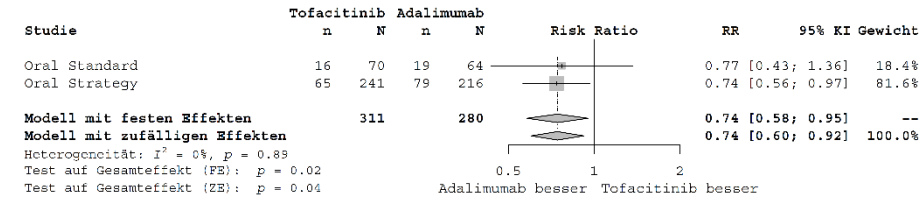
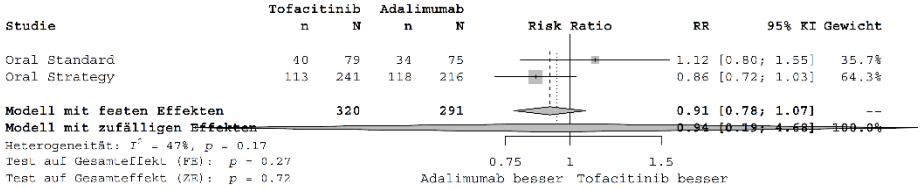
Studie	Tofacitinib +MTX Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert
Morbidität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie			
DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 nach 12 Monaten			
STANDARD	16/70 (22,9)	19/64 (29,7)	0,77 [0,43–1,36], p=0,370
STRATEGY	65/241 (27,0)	79/216 (36,6)	0,74 [0,56–0,97], p=0,028
Meta-Analyse			0,74 [0,58–0,95] p=0,018 I^2=0 %
DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 nach 12 Monaten			
STANDARD	40/79 (50,6)	34/75 (45,3)	1,12 [0,80–1,55], p=0,512
STRATEGY	113/241 (46,9)	118/216 (54,6)	0,86 [0,72–1,03], p=0,098
Meta-Analyse			0,91 [0,78–1,07], p=0,272 I^2=47 %
PatGA nach 12 Monaten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)			
STANDARD	46/79 (58,2)	48/75 (64,0)	0,91 [0,71–1,17], p=0,463
STRATEGY	158/241 (65,6)	141/216 (65,3)	1,00 [0,88–1,15], p=0,950
Meta-Analyse			0,98 [0,87–1,10], p=0,748 I^2=0 %

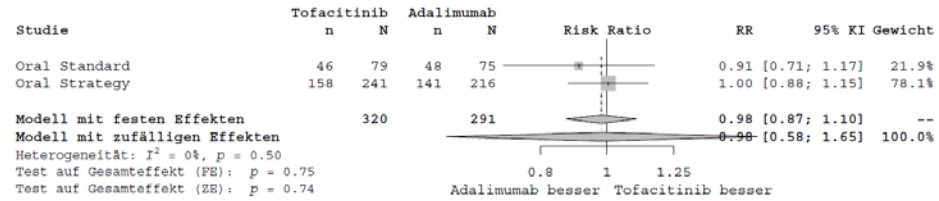
Fatigue (Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)

Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue, erhoben mittels des validierten Selbstbewertungsinstruments FACIT-F, zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 in den beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Effekt im Vergleich der Behandlungsarme.

Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um ≥ 0,22 Punkte)

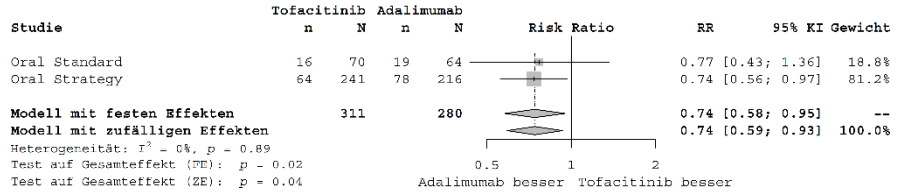
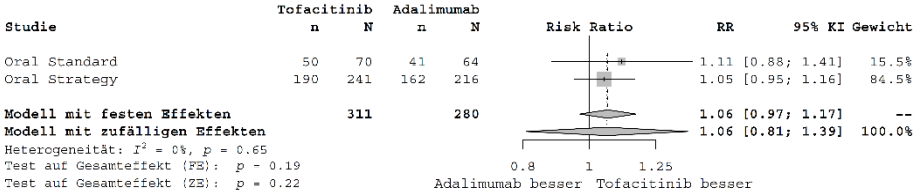
Der Patientenfragebogen (Health Assessment Questionnaire - Disability Index, HAQ-DI) erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens. Er besteht aus 8 Domänen (Anziehen/Ankleiden, Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und Allgemeine tägliche Aktivitäten). Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet, wobei ein Wert von 0 „ohne Schwierigkeiten“ und ein Wert von 3 „unfähig zur Durchführung“ entspricht. Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 5: Forest Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***  ***Abbildung 6: Forest Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	Funktionsstatus berechnet. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um ≥ 0,22 Punkte) zeigt sich unabhängig von der Art der Vortherapie in beiden Studien und in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Vorteil zwischen den Behandlungsgruppen. *Schlafprobleme (Medical Outcome Study (MOS)-Schlafscore)* Bei dem MOS Schlafscore handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung von Schlafproblemen bei Patienten und Patientinnen mit rheumatoider Arthritis. Der Fragebogen umfasst insgesamt 12 Items zu unterschiedlichen Aspekten von Schlafproblemen, aus denen sich insgesamt 7 verschiedene Skalen ableiten lassen. Für die Indikation rheumatoide Arthritis wurden insbesondere 3 der 7 Skalen validiert. Die Items und Skalen werden jeweils in einem Wertebereich von 0 bis 100 beantwortet, wobei ein höherer Wert auf größere Schlafprobleme hinweist. Für den Endpunkt Schlafprobleme (MOS Schlafscore) liegen für die Studie ORAL STANDARD keine verwertbaren Daten vor. In der Studie ORAL STRATEGY wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. **Lebensqualität** *Health Survey Short Form 36 (SF-36)* Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen.

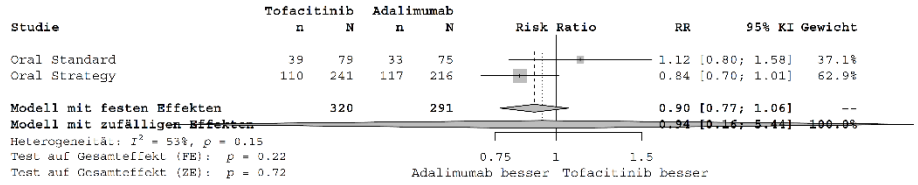
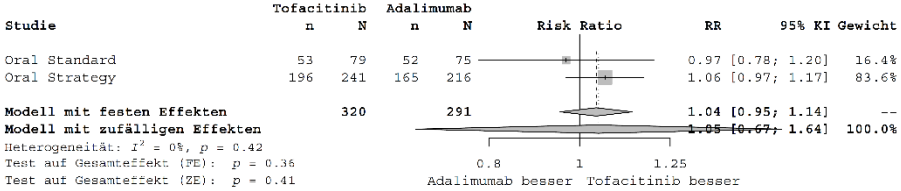
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 7: Forest Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – PatGA“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*** Tabelle 7: Ergebnisse zur Morbidität („EULAR-Response“) für die Population	In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 v2akut herangezogen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich zur Auswertung als mittlere Veränderung im Summenscore vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 2,5 werden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da in der vorliegenden Indikation eine MID ≥ 2,5 für die Summenskalen des SF-36 nicht als valide angesehen wird. *SF-36v2 akut-körperlicher Summenscore* Aus den Auswertungen zur mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores des SF-36v2akut zu Woche 52 lässt sich unabhängig von der Art der Vortherapie für beide Studien und die Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten eines der beiden Therapieregimes ableiten. *SF-36v2 akut-psychischer Summenscore* Auch für die Auswertungen zur mittleren Veränderung des psychischen Summenscores des SF-36v2akut zu Woche 52 zeigte sich in beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie ORAL STRATEGY zeigt sich für die mittlere Veränderung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs (MD 2,58 [0,16; 5,01]; p-Wert=0,036). Dieser Effekt bestätigt sich jedoch weder in der Studie ORAL STANDARD, noch in der metaanalytischen Auswertung der beiden Studien. Auch bildet sich der Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in den Auswertungen für die Teilpopulation der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD weder in einer der beiden Studien, noch in der Metaanalyse der Studien ab. In der Gesamtschau wird daher kein Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX abgeleitet. **Nebenwirkungen** *SUE* Für den Endpunkt SUE zeigt sich, in Abhängigkeit von der Vortherapie, für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Studie ORAL STANDARD (15,7 % vs. 5,1 %; RR 3,05 [1,04; 8,97]; p=0,030). Die Studie ORAL STRATEGY sowie die Metaanalyse beider Studien bestätigen die negativen Effekte von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für diese Teilpopulation nicht; Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mehrere cDMARDs zeigt sich weder für die beiden Einzelstudien, noch für die Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt.

Studie	Tofacitinib +MTX Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert
Morbidität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie			
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten			
Gute Verbesserung			
STANDARD	16/70 (22,9)	19/64 (29,7)	0,77 [0,43–1,36], p=0,370
STRATEGY	64/241 (26,6)	78/216 (36,1)	0,74 [0,56–0,97], p=0,028
Meta-Analyse			0,74 [0,58–0,95], p=0,018 I^2=0 %
Gute oder moderate Verbesserung			
STANDARD	50/70 (71,4)	41/64 (64,1)	1,11 [0,88–1,41], p=0,366
STRATEGY	190/241 (78,8)	162/216 (75,0)	1,05 [0,95–1,16], p=0,333
Meta-Analyse			1,06 [0,97–1,17], p=0,195 I^2=0 %
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten			
Gute Verbesserung			
STANDARD	39/79 (49,4)	33/75 (44,0)	1,12 [0,80–1,58], p=0,506
STRATEGY	110/241 (45,6)	117/216 (54,2)	0,84 [0,70–1,01], p=0,069
Meta-Analyse			0,90 [0,77–1,06], p=0,215 I^2=53 %
Gute oder moderate Verbesserung			
STANDARD	53/79 (67,1)	52/75 (69,3)	0,97 [0,78–1,20], p=0,765
STRATEGY	196/241 (81,3)	165/216 (76,4)	1,06 [0,97–1,17], p=0,199
Meta-Analyse			1,04 [0,95–1,14], p=0,364 I^2=0 %

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 8: Forest Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	Des Weiteren ergibt sich für den Endpunkt SUE für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD für die Studie ORAL STANDARD eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten unter 65 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil. Diese Effektmodifikation ist jedoch nicht konsistent zwischen den beiden Studien. Die metaanalytische Auswertung der beiden Studien ergab ebenfalls keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, so dass diese in der Gesamtschau als nicht relevant eingestuft wird.
 ***Abbildung 9: Forest Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	*Abbruch wegen UE* Für den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich in beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX. *Infektionen* Für den patientenrelevanten Endpunkt Infektionen (UE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich ebenfalls in beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 10: Forest Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***  ***Abbildung 11: Forest Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	*Weitere Spezifische UE, Schwerwiegende Infektionen* Eine vollständige Gesamtübersicht der häufigen UE und SUE, differenziert nach Krankheitskonzepten/Organsystemen (als SOCs[21] und PT[22] nach MedDRA[23]), legte der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation für keine der beiden Studien vor. Eine Auswahl weiterer spezifischer UE konnte nicht getroffen werden, da Auswertungen zu häufigen UE, SUE und Abbrüchen wegen UE für die relevanten Teilpopulationen fehlen. Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen (SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) legte der Unternehmer für den Endpunkt lediglich eine Auswertung für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD vor. Auf Basis eigener Auswertungen ergaben sich für die beiden Teilpopulationen für schwerwiegende Infektionen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

[21] System Organ Classes
[22] Preferred Term
[23] Medical Dictionary for Regulatory Activities

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 8: Ergebnisse zur Morbidität („Schmerzen“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Schmerzbeurteilung nach 12 Monaten durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)			
STANDARD	46/79 (58,2)	47/75 (62,7)	0,93 [0,72–1,20], p=0,573
STRATEGY	159/241 (66,0)	143/216 (66,2)	1,00 [0,87–1,14], p=0,959
Meta-Analyse			0,98 [0,87–1,10], p=0,738 I^2=0 %

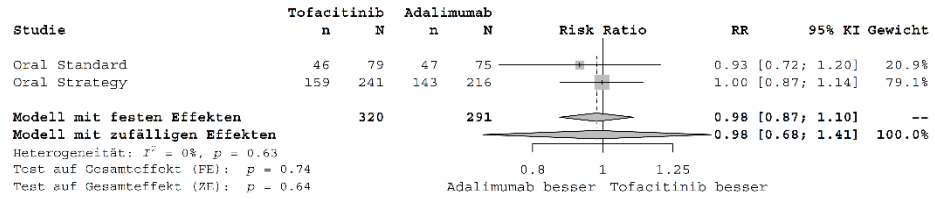


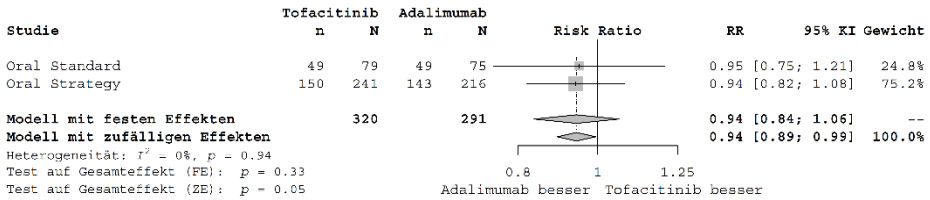
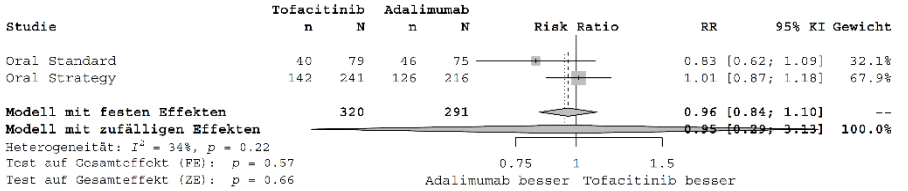
Abbildung 12: Forest Plot zur Morbidität („Schmerzen“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 9: Ergebnisse zur Morbidität („Funktionsstatus“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Morbidität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie			
HAQ-DI nach 12 Monaten (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)			
STANDARD	49/79 (62,0)	49/75 (65,3)	0,95 [0,75–1,21], p=0,670
STRATEGY	150/241 (62,2)	143/216 (66,2)	0,94 [0,82–1,08], p=0,377
Meta-Analyse			0,94 [0,84–1,06], p=0,328 I^2=0 %
HAQ-DI nach 12 Monaten (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)			
STANDARD	40/79 (50,6)	46/75 (61,3)	0,83 [0,62–1,09], p=0,183
STRATEGY	142/241 (58,9)	126/216 (58,3)	1,01 [0,87–1,18], p=0,899
Meta-Analyse			0,96 [0,84–1,10], p=0,572 I^2=34 %
HAQ-DI nach 12 Monaten (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)			
STANDARD	33/79 (41,8)	39/75 (52,0)	0,80 [0,57–1,13], p=0,206
STRATEGY	126/241 (52,3)	110/216 (50,9)	1,03 [0,86–1,23], p=0,772
Meta-Analyse			0,97 [0,83–1,13], p=0,699 I^2=37 %

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 13: Forest Plot zur Morbidität („Funktionsstatus – HAQ-DI Verbesserung ≥ 0,22 Punkte“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***  ***Abbildung 14: Forest Plot zur Morbidität („Funktionsstatus – HAQ-DI Verbesserung ≥ 0,3 Punkte“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

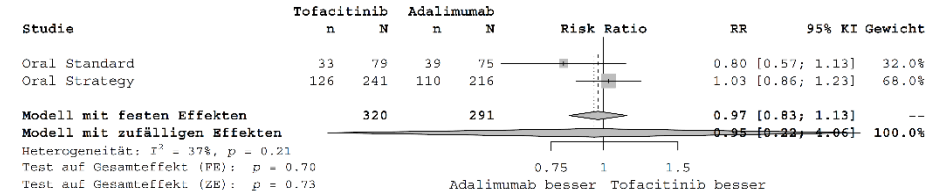
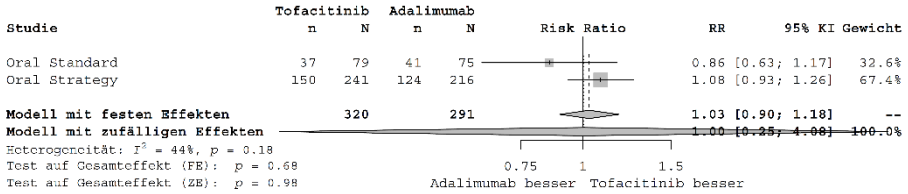


Abbildung 15: Forest Plot zur Morbidität („Funktionsstatus – HAQ-DI Verbesserung ≥ 0,5 Punkte“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 10: Ergebnisse zur Morbidität („Fatigue“) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
FACIT-F nach 12 Monaten (Verbesserung ≥ 4 Punkte)			
STANDARD	37/79 (46,8)	41/75 (54,7)	0,86 [0,63–1,17], p=0,332
STRATEGY	150/241 (62,2)	124/216 (57,4)	1,08 [0,93–1,26], p=0,295
Meta-Analyse			1,03 [0,90–1,18], p=0,683 I^2=44 %

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 16: Forest Plot zur Morbidität („Fatigue – FACIT Verbesserung ≥ 4 Punkte") für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*** *Legende für alle vorherigen Tabellen:* Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, CRP = C-reaktives Protein, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, PatGA = *Patient Global Assessment*, RR = Relatives Risiko. Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der *Nonresponder Imputation*, bei der für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilpopulation d)-Kombi [Pfizer 2017f, Pfizer 2017i, Pfizer Pharma GmbH 2017] • Remission – Teilpopulation d)-Kombi: Betreffend die Boolean-based ACR / EULAR Remission konnten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse statistisch signifikante Unterschiede festgestellt werden. Beim DAS28-4(ESR) < 2,6 zeigt sich in der ORAL STANDARD nach 12 Monaten ein leichter Vorteil von Adalimumab+MTX auf Ebene der Gesamtpopulation (RR=0,46; 95 %-KI [0,22–0,96], p=0,038) sowie, bei einem Beleg für eine signifikante Interaktion (p=0,029), für die Subgruppe der Patienten mit einem DAS28-4(ESR) > 5,1 bei Baseline (RR=0,38; 95 %-KI [0,16-0,94], p=0,035). Wie im eingereichten Dossier ausgeführt, kann dieses Einzelergebnis vor dem Hintergrund des bei ORAL STANDARD für diesen Endpunkt hohen Anteils fehlender Werte (> 30 %) nicht sinnvoll interpretiert werden. Des Weiteren zeigt sich dieser Effekt weder in der größeren Studie ORAL STRATEGY (RR=1,50; 95 %-KI [0,83–2,71]; p=0,183) noch in der Meta-Analyse (RR=0,91; 95 %-KI [0,58–1.41]; p=0,666). Zusätzlich gilt, dass die Grenze des oberen Konfidenzintervalls oberhalb der seitens des IQWiG definierten Relevanzschwelle von 0,90 liegt. Die Messung der Remission via einer Verbesserung des CDAI um ≤ 2,8 Punkte zeigte sich in der ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Vorteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX: RR=1,81; 95 %-KI [1,07–3,07], p=0,028.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation c für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Tofacitinib (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt. Die mit der Stellungnahme eingereichten Auswertungen für die Patientenpopulation c datieren vom 11. Januar 2017. Es ist somit nicht ersichtlich, inwieweit diese vollständigen Auswertungen tatsächlich nicht schon zum für die Dossiereinreichung maßgeblichen Zeitpunkt (1. Mai 2017) vorgelegt werden konnten. Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass die Daten auch schon zu einem früheren Zeitpunkt hätten vorgelegt werden können. Mithin können die mit der Stellungnahme nachgereichten Daten als verfristet eingereicht angesehen werden und wurden somit im laufenden Nutzenbewertungsverfahren nicht mehr berücksichtigt. Nach § 35a Abs. 1 Satz 3 bis 5 SGB V i.V.m. § 5 Abs. 1 Satz 1 AM-

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

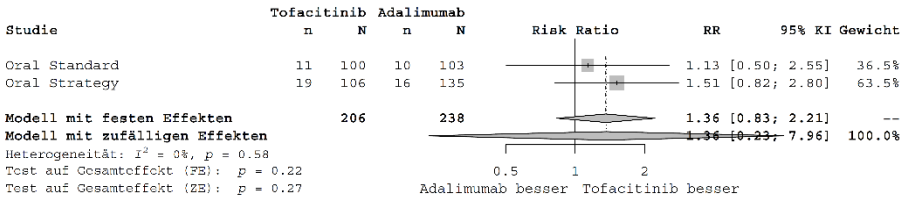
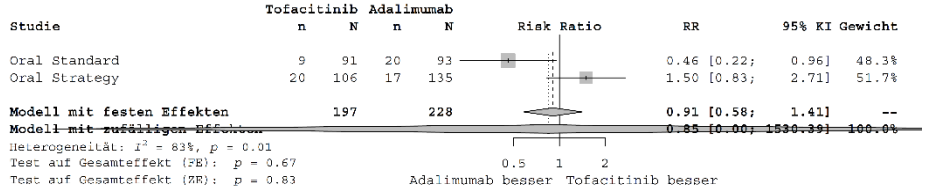
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Krankheitsaktivität – Teilpopulation d)-Kombi: In beiden Studien wurde die niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ≤ 3,2) jeweils mit DAS28-4(CRP) und DAS28-4(ESR) nach 12 Monaten gemessen. Weder für DAS28-4(CRP) noch für DAS28-4(ESR) zeigte sich in ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY bzw. der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. • Schmerzen – Teilpopulation d)-Kombi: In beiden Studien und in der Meta-Analyse zeigt sich nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied in der Schmerz-beurteilung durch den Patienten mittels VAS. • Funktionsstatus – Teilpopulation d)-Kombi: In beiden Studien und in der Meta-Analyse zeigt sich nach 12 Monaten im HAQ-DI kein signifikanter Unterschied im Funktionsstatus. Dies trifft auf alle 3 angewendeten Schwellenwerte zu (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte/ ≥ 0,3 Punkte/ ≥ 0,5 Punkte). • Fatigue – Teilpopulation d)-Kombi: In beiden Studien und in der Meta-Analyse zeigt sich nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied in Fatigue; gemessen mittels ≥ 4 Punkte Verbesserung vs. Baseline.	NutzenV ist der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV nachzuweisen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die von ihm vorzulegenden Nachweise spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen (§ 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV), er hat keine Amtsermittlungspflicht (vgl. § 5 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV). Daraus ergibt sich, dass der G-BA nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Zwar ist es nach 5. Kapitel § 19 Abs. 2 VerfO grundsätzlich nicht ausgeschlossen, dass ein pharmazeutischer Unternehmer in Reaktion auf die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 2 SGB V ergänzende Unterlagen bzw. Daten im Stellungnahmeverfahren einreichen kann, die der G-BA im Rahmen der Beschlussfassung nach § 35a Abs. 3 SGB V auch berücksichtigt. Nach dem Sinn und Zweck der Verfahrensqualität der Nutzenbewertung sichernden Fristenregelungen in § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V i.V.m. § 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV kann dies jedoch insbesondere nicht für solche Unterlagen und Daten gelten, die der pharmazeutische Unternehmer zunächst zur Vorbereitung eines Dossiers in Befolgung der ihm obliegenden Darlegungs- und Beweispflichten zum Nachweis eines Zusatznutzens erstellt, sie aber anschließend nicht zum maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorlegt. Denn ein solches Vorgehen steht mangels inhaltlicher Nachvollziehbarkeit der mit dem Dossier eingereichten Daten nicht nur der Erstellung einer gesetzeskonformen

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

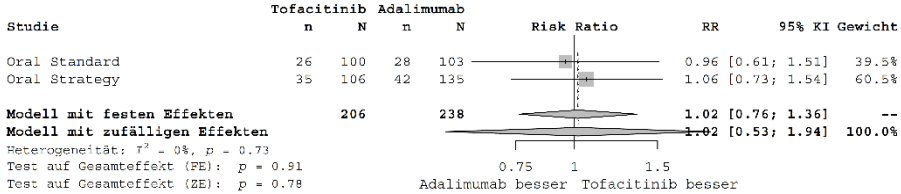
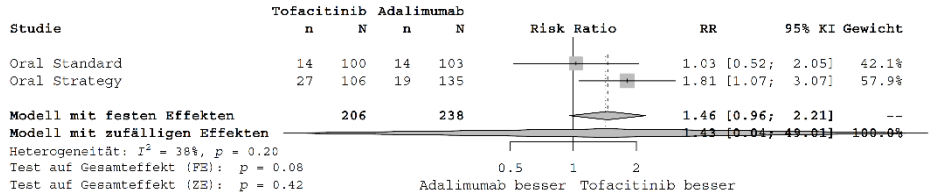
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 11: Ergebnisse zur Morbidität („Remission“) für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Nutzenbewertung entgegen, sondern nimmt auch den nach § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V stellungnahmeberechtigten Personen und Organisationen die Möglichkeit, ihr Stellungnahmerecht in einer für die Nutzenbewertung zweckverwirklichenden Weise auszuüben.

Studie	Tofacitinib +MTX Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert
Morbidität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie			
ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten			
STANDARD	11/100 (11,0)	10/103 (9,7)	1,13 [0,50–2,55], p=0,763
STRATEGY	19/106 (17,9)	16/135 (11,9)	1,51 [0,82–2,80], p=0,187
Meta-Analyse			1,36 [0,83–2,21], p=0,222 I^2=0 %
DAS28-4(ESR) < 2,6 nach 12 Monaten			
STANDARD	9/91 (9,9)	20/93 (21,5)	0,46 [0,22–0,96], p=0,038
STRATEGY	20/106 (18,9)	17/135 (12,6)	1,50 [0,83–2,71], p=0,183
Meta-Analyse			0,91 [0,58–1,41], p=0,666 I^2=83 %
DAS28-4(CRP) < 2,6 nach 12 Monaten			
STANDARD	26/100 (26,0)	28/103 (27,2)	0,96 [0,61–1,51], p=0,849
STRATEGY	35/106 (33,0)	42/135 (31,1)	1,06 [0,73–1,54], p=0,752
Meta-Analyse			1,02 [0,76–1,36], p=0,911 I^2=0 %
CDAI ≤ 2,8 nach 12 Monaten			
STANDARD	14/100 (14,0)	14/103 (13,6)	1,03 [0,52–2,05], p=0,933
STRATEGY	27/106 (25,5)	19/135 (14,1)	1,81 [1,07–3,07], p=0,028
Meta-Analyse			1,46 [0,96–2,21], p=0,076; I^2=38 %

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 17: Forest Plot zur Morbidität („Remission – ACR/EULAR-Remission“) für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***  ***Abbildung 18: Forest Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

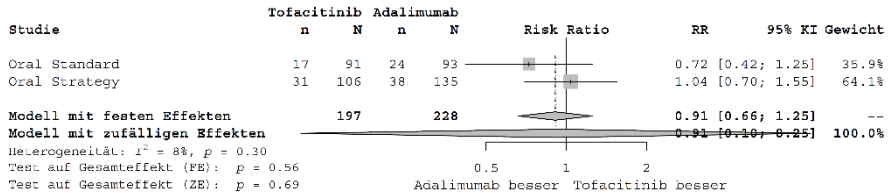
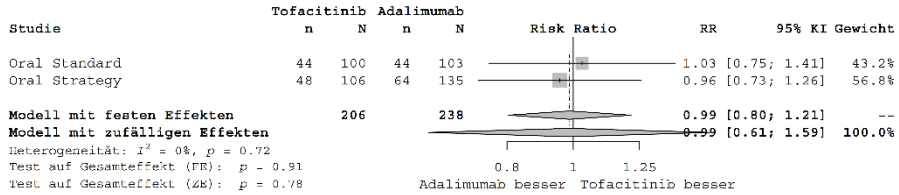
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 19: Forest Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***  ***Abbildung 20: Forest Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*** Tabelle 12: Ergebnisse zur Morbidität („Krankheitsaktivität“) für die Population	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

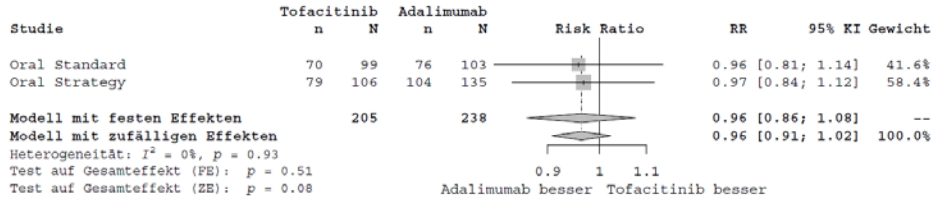
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

Studie	Tofacitinib +MTX Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert
Morbidität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie			
DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 nach 12 Monaten			
STANDARD	17/91 (18,7)	24/93 (25,8)	0,72 [0,42–1,25], p=0,250
STRATEGY	31/106 (29,3)	38/135 (28,2)	1,04 [0,70–1,55], p=0,852
Meta-Analyse			0,91 [0,66–1,25], p=0,559 I^2=8 %
DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 nach 12 Monaten			
STANDARD	44/100 (44,0)	44/103 (42,7)	1,03 [0,75–1,41], p=0,854
STRATEGY	48/106 (45,3)	64/135 (47,4)	0,96 [0,73–1,26], p=0,743
Meta-Analyse			0,99 [0,80–1,21], p=0,907 I^2=0 %
PatGA nach 12 Monaten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)			
STANDARD	64/100 (64,0)	61/103 (59,2)	1,08 [0,87–1,34], p=0,485
STRATEGY	71/106 (67,0)	79/135 (58,5)	1,14 [0,94–1,39], p=0,175
Meta-Analyse			1,11 [0,96–1,29], p=0,142 I^2=0 %

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Abbildung 21: Forest Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
 Abbildung 22: Forest Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Abbildung 23: Forest Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – PatGA“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

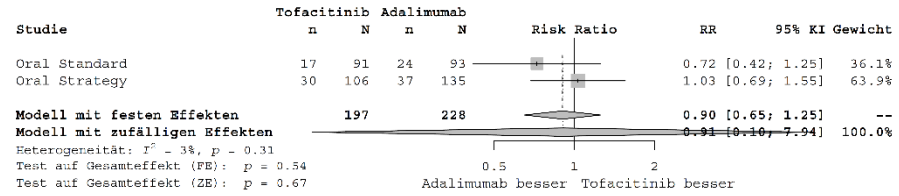
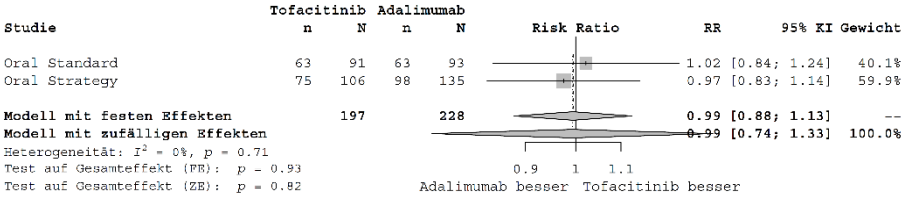
Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

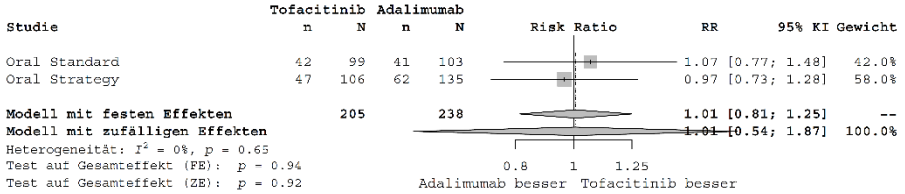
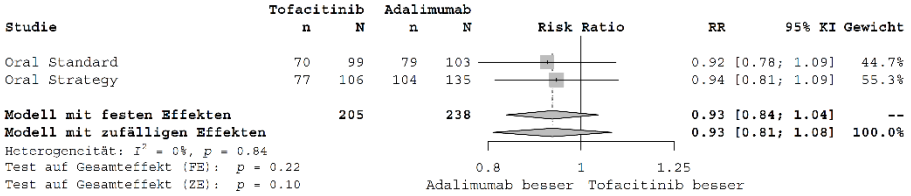
Tabelle 13: Ergebnisse zur Morbidität („EULAR-Response“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Morbidität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie			
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten			
Gute Verbesserung			
STANDARD	17/91 (18,7)	24/93 (25,8)	0,72 [0,42–1,25], p=0,250
STRATEGY	30/106 (28,3)	37/135 (27,4)	1,03 [0,69–1,55], p=0,878
Meta-Analyse			0,90 [0,65–1,25], p=0,539 I^2=3 %
Gute oder moderate Verbesserung			
STANDARD	63/91 (69,2)	63/93 (67,7)	1,02 [0,84–1,24], p=0,828
STRATEGY	75/106 (70,8)	98/135 (72,6)	0,97 [0,83–1,14], p=0,754
Meta-Analyse			0,99 [0,88–1,13], p=0,931 I^2=0 %
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten			
Gute Verbesserung			
STANDARD	42/99 (42,4)	41/103 (39,8)	1,07 [0,77–1,48], p=0,705
STRATEGY	47/106 (44,3)	62/135 (45,9)	0,97 [0,73–1,28], p=0,806
Meta-Analyse			1,01 [0,81–1,25], p=0,942 I^2=0 %
Gute oder moderate Verbesserung			
STANDARD	70/99 (70,7)	79/103 (76,7)	0,92 [0,78–1,09], p=0,336
STRATEGY	77/106 (72,6)	104/135 (77,0)	0,94 [0,81–1,09], p=0,439
Meta-Analyse			0,93 [0,84–1,04], p=0,221 I^2=0 %

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 24: Forest Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	
 ***Abbildung 25: Forest Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 26: Forest Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	
 ***Abbildung 27: Forest Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 14: Ergebnisse zur Morbidität („Schmerzen“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Schmerzbeurteilung nach 12 Monaten durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)			
STANDARD	62/100 (62,0)	65/103 (63,1)	0,98 [0,79–1,22], p=0,871
STRATEGY	66/106 (62,3)	83/135 (61,5)	1,01 [0,83–1,24], p=0,901
Meta-Analyse			1,00 [0,86–1,16], p=0,985 I²=0 %

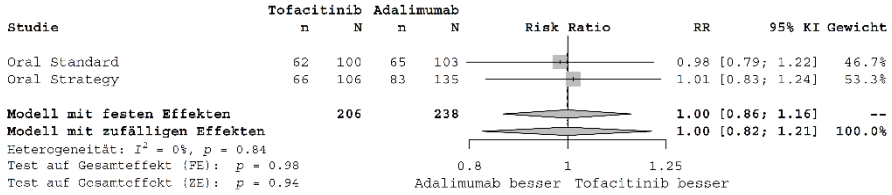


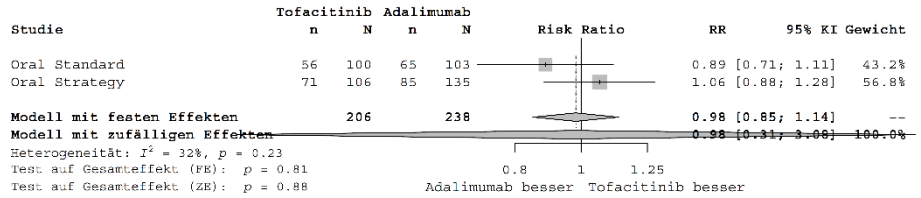
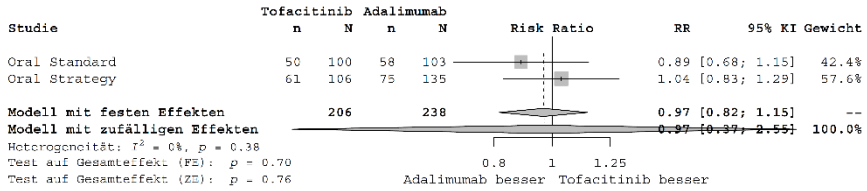
Abbildung 28: Forest Plot zur Morbidität („Schmerzen“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 15: Ergebnisse zur Morbidität („Funktionsstatus“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Morbidität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie			
HAQ-DI nach 12 Monaten (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)			
STANDARD	56/100 (56,0)	65/103 (63,1)	0,89 [0,71–1,11], p=0,304
STRATEGY	71/106 (67,0)	85/135 (63,0)	1,06 [0,88–1,28], p=0,515
Meta-Analyse			0,98 [0,85–1,14], p=0,810 I^2=32 %
HAQ-DI nach 12 Monaten (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)			
STANDARD	50/100 (50,0)	58/103 (56,3)	0,89 [0,68–1,15], p=0,369
STRATEGY	61/106 (57,6)	75/135 (55,6)	1,04 [0,83–1,29], p=0,756
Meta-Analyse			0,97 [0,82–1,15], p=0,699 I^2=0 %
HAQ-DI nach 12 Monaten (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)			
STANDARD	45/100 (45,0)	52/103 (50,5)	0,89 [0,67–1,19], p=0,435
STRATEGY	54/106 (50,9)	63/135 (46,7)	1,09 [0,84–1,42], p=0,508
Meta-Analyse			1,00 [0,82–1,21], p=0,963 I^2=4 %

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Abbildung 29: Forest Plot zur Morbidität („Funktionsstatus – HAQ-DI Verbesserung ≥ 0,22 Punkte“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
 Abbildung 30: Forest Plot zur Morbidität („Funktionsstatus – HAQ-DI Verbesserung ≥ 0,3 Punkte“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

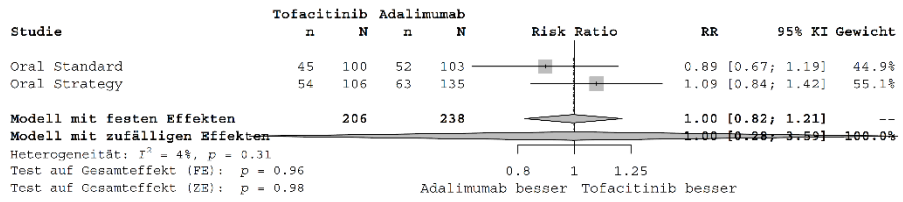
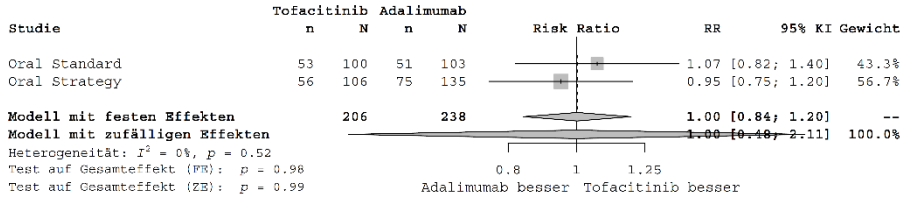


Abbildung 31: Forest Plot zur Morbidität („Funktionsstatus – HAQ-DI Verbesserung ≥ 0,5 Punkte“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 16: Ergebnisse zur Morbidität („Fatigue“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Morbidität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie			
FACIT-F nach 12 Monaten (Verbesserung ≥ 4 Punkte)			
STANDARD	53/100 (53,0)	51/103 (49,5)	1,07 [0,82–1,40], p=0,620
STRATEGY	56/106 (52,8)	75/135 (55,6)	0,95 [0,75–1,20], p=0,675
Meta-Analyse			1,00 [0,84–1,20], p=0,977 I²=0 %

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 32: Forest Plot zur Morbidität („Fatigue – FACIT-F Verbesserung ≥ 4 Punkte“) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*** *Legende für alle vorherigen Tabellen:* Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, CRP = C-reaktives Protein, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, PatGA = *Patient Global Assessment*, RR = Relatives Risiko. Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der *Nonresponder Imputation*, bei der für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.	
Ergebnisse zur Lebensqualität ***SF-36: Körperlicher und psychischer Komponentenscore*** Weder für den körperlichen noch für den psychischen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Komponentenscore des SF-36 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dies gilt über alle Auswertungen (ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY und die Meta-Analyse) sowie für beide Teilpopulationen. ***Teilpopulation c)-Kombi: Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere*** In der Studie ORAL STRATEGY zeigt sich ein Beleg für eine Interaktion betreffend die Einzeldimension „Verbesserung der körperlichen Schmerzen ≥ 5 Punkte“ für das Subgruppenmerkmal „Krankheitsschwere“: Bei Patienten mit einem DAS28-4(ESR) ≤ 5,1 bei Baseline ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Adalimumab+MTX: RR=0,26; 95 %-KI [0,07-0,95], p=0,041. In der Meta-Analyse wurde dieser Unterschied nicht bestätigt. [Pfizer 2017a, Pfizer 2017b] ***Teilpopulation d)-Kombi: Subgruppenmerkmal „Region“*** In ORAL STANDARD zeigten sich in der Teilpopulation d)-Kombi für die Einzeldimension „Allgemeine Gesundheit“ auf Subgruppenebene (Subgruppenmerkmal „Region“) statistisch signifikante Unterschiede: Nachteil für Tofacitinib+MTX in der Ausprägung „Europa“ (RR=0,63; 95 %-KI [0,42–0,95]; p=0,029) sowie ein Vorteil in der Ausprägung „Sonstige“ (RR=3,50; 95 %-KI [1,13–10,81]; p=0,029). Keiner dieser Effekte zeigte sich in ORAL STRATEGY oder der Meta-Analyse. Auch bei Betrachtung der Lebensqualität besteht unter Tofacitinib+MTX ein zu Adalimumab+MTX vergleichbares Nutzenprofil. Die unterschiedlichen Effekte in der Subgruppe „Region“ auf Ebene der Einzeldimension „Allgemeine Gesundheit“ in ORAL STANDARD sind aus medizinischer Sicht nicht zu begründen. Zudem wurden diese Effekte weder durch ORAL STRATEGY noch in der Meta-Analyse bestätigt. [Pfizer 2017f, Pfizer 2017i]	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 17: Ergebnisse zur Lebensqualität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Komponentenscores

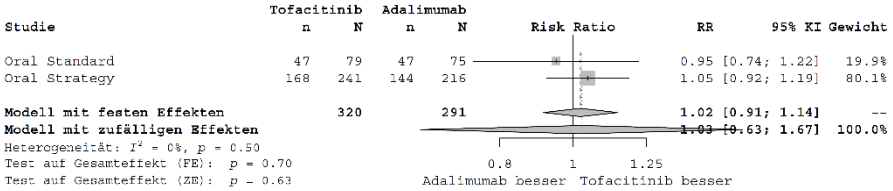
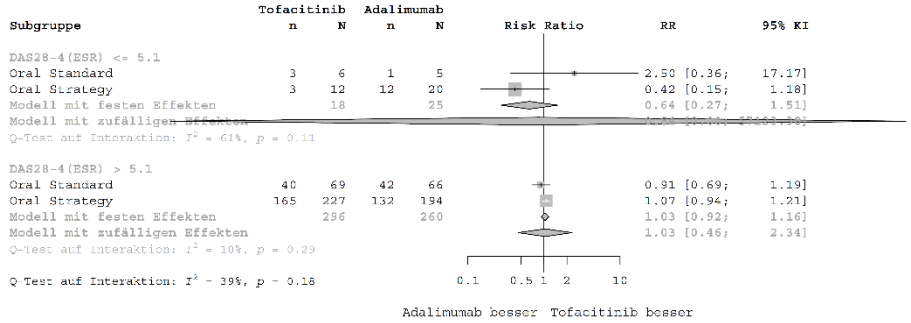
Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Lebensqualität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie			
SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Komponentenscores			
Körperlicher Komponentenscore ≥ 2,5			
STANDARD	47/79 (59,5)	47/75 (62,7)	0,95 [0,74–1,22], p=0,686
STRATEGY	168/241 (69,7)	144/216 (66,7)	1,05 [0,92–1,19], p=0,487
Meta-Analyse			1,02 [0,91–1,14], p=0,700 I^2=0 %
Subgruppe: DAS28-4 (ESR) ≤ 5,1			
STANDARD	3/6 (50,0)	1/5 (20,0)	2,50 [0,36–17,17], p=0,351
STRATEGY	3/12 (25,0)	12/20 (60,0)	0,42 [0,15–1,18], p=0,100
Meta-Analyse			0,64 [0,27–1,51], p=0,310

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Subgruppe: DAS28-4 (ESR) > 5,1			
STANDARD	40/69 (58,0)	42/66 (63,6)	0,91 [0,69–1,19], p=0,501
STRATEGY	165/227 (72,7)	132/194 (68,0)	1,07 [0,94–1,21], p=0,301
Meta-Analyse			1,03 [0,92–1,16], p=0,591

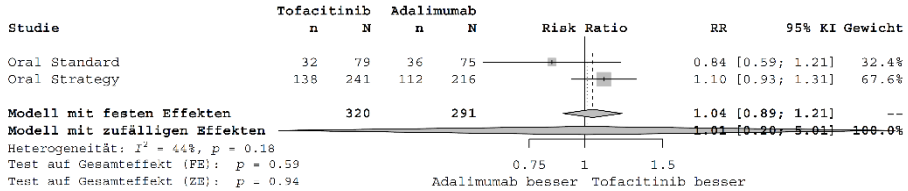
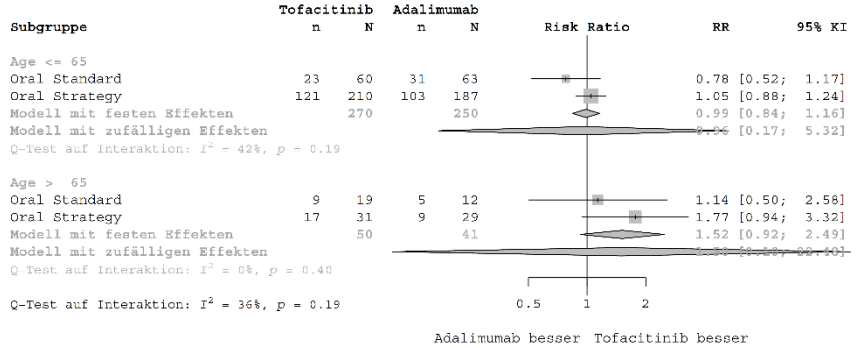
Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Interaktions-p-Wert			p=0,177	
Psychischer Komponentenscore ≥ 2,5				
STANDARD	32/79 (40,5)	36/75 (48,0)	0,84 [0,59–1,21], p=0,350	
STRATEGY	138/241 (57,3)	112/216 (51,9)	1,34 [0,93–1,31], p=0,249	
Meta-Analyse			1,04 [0,89–1,21], p=0,595 I^2=44 %	
Subgruppe: Alter ≤ 65				
STANDARD	23/60 (38,3)	31/63 (49,2)	0,78 [0,52–1,17], p=0,230	
STRATEGY	121/210 (57,6)	103/187 (55,1)	1,05 [0,88–1,24], p=0,611	
Meta-Analyse			0,99 [0,84–1,16], p=0,844	
Subgruppe: Alter > 65				
STANDARD	9/19 (47,4)	5/12 (41,7)	1,14 [0,50–2,58], p=0,759	
STRATEGY	17/31 (54,8)	9/29 (31,0)	1,77 [0,94–3,32], p=0,076	
Meta-Analyse			1,52 [0,92–2,49], p=0,101	
Interaktions-p-Wert			p=0,195	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko, SF-36 = *Short Form-36.*
Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 33: Forest Plot zur Lebensqualität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen des körperlichen Komponentenscore***	
 ***Abbildung 34: Forest Plot zur Lebensqualität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen des körperlichen Komponentenscores – Subgruppe Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1)***	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 35: Forest Plot zur Lebensqualität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen des psychischen Komponentenscores***  ***Abbildung 36: Forest Plot zur Lebensqualität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen des psychischen Komponentenscores – Subgruppe Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre)*** Tabelle 18: Ergebnisse zur Lebensqualität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie	**Tofacitinib +MTX Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert**	
Lebensqualität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie				
SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen				
Körperliche Schmerzen ≥ 5 nach 12 Monaten				
Subgruppe: DAS28-4 (ESR) ≤ 5,1				
STANDARD	2/6 (33,3)	0/5 (0,0)	3,33 [0,19–58,36], p=0,041[a]	
STRATEGY	2/12 (16,7)	13/20 (65,0)	0,26 [0,07–0,95], p=0,041	
Meta-Analyse			0,42 [0,15–1,21], p=0,107	
Subgruppe: DAS28-4 (ESR) > 5,1				
STANDARD	32/69 (46,4)	36/66 (54,5)	0,85 [0,61–1,19], p=0,344	
STRATEGY	139/227 (61,2)	103/194 (53,1)	1,15 [0,98–1,36], p=0,096	
Meta-Analyse			1,08 [0,93–1,25], p=0,327	
Interaktions-p-Wert			p=0,047	
Soziale Funktion ≥ 5 nach 12 Monaten				
Subgruppe: DAS28-4 (ESR) ≤ 5,1				
STANDARD	4/6 (66,7)	1/5 (20,0)	3,33 [0,53–21,03], p=0,200	
STRATEGY	3/12 (25,0)	12/20 (60,0)	0,42 [0,15–1,18], p=0,100	
Meta-Analyse			0,73 [0,32–1,66], p=0,456	
Studie	**Tofacitinib +MTX Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert**	
Subgruppe: DAS28-4 (ESR) > 5,1				
STANDARD	31/69 (44,9)	39/66 (59,1)	0,76 [0,55–1,06], p=0,103	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

STRATEGY	140/227 (61,7)	108/194 (55,7)	1,11 [0,94–1,30], p=0,216
Meta-Analyse			1,02 [0,88–1,18], p=0,797
Interaktions-p-Wert			p=0,036

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko, SF-36 = *Short Form-36.*
Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

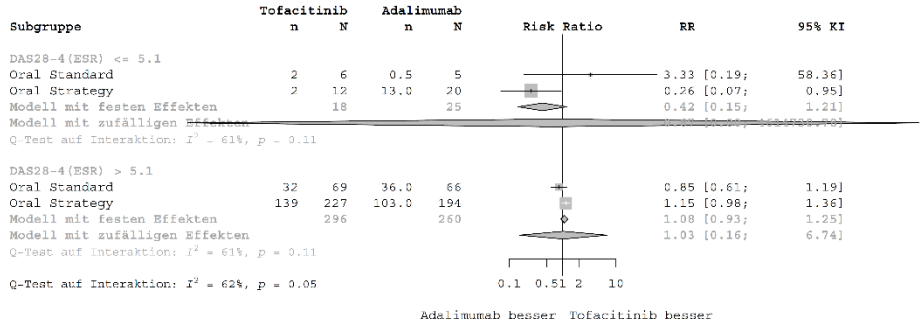


Abbildung 37: Forest Plot zur Lebensqualität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der körperliche Schmerzen – Subgruppe Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

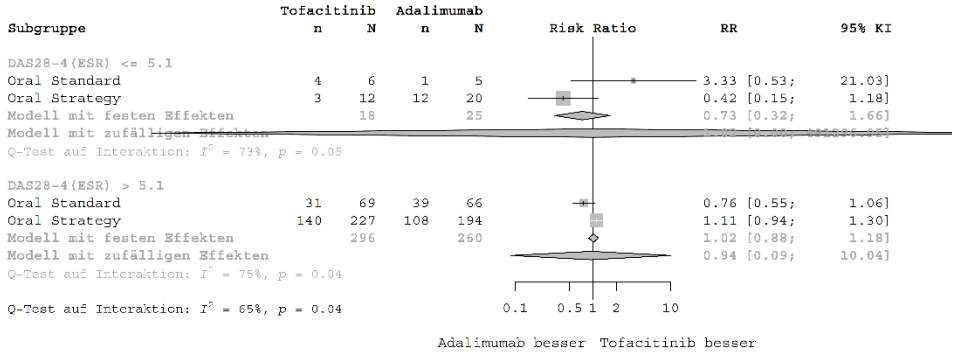


Abbildung 38: Forest Plot zur Lebensqualität für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der sozialen Funktion – Subgruppe Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1)

Tabelle 19: Ergebnisse zur Lebensqualität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Komponentenscores

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Lebensqualität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie			
SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Komponentenscores			
Körperlicher Komponentenscore ≥ 2,5			
STANDARD	59/100 (59,0)	62/103 (60,2)	0,98 [0,78–1,23], p=0,862
STRATEGY	75/106 (70,8)	90/135 (66,7)	1,17 [0,89–1,26], p=0,495
Meta-Analyse			1,03 [0,89–1,18], p=0,715 I²=0 %

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Psychischer Komponentenscore ≥ 2,5			
STANDARD	45/100 (45,0)	43/103 (41,8)	1,08 [0,79–1,48], p=0,640
STRATEGY	53/106 (50,0)	59/135 (43,7)	0,93 [0,87–1,50], p=0,329
Meta-Analyse			1,11 [0,91–1,37], p=0,301 I²=0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, I² = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko, SF-36 = *Short Form-36.*
Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

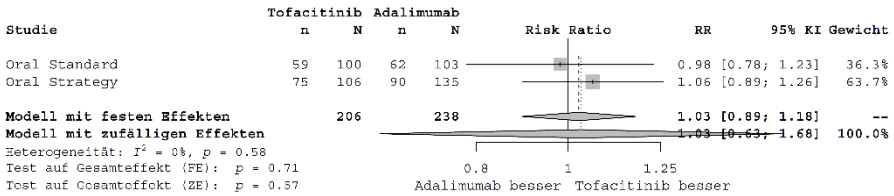


Abbildung 39: Forest Plot zur Lebensqualität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen des körperlichen Komponentenscores

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

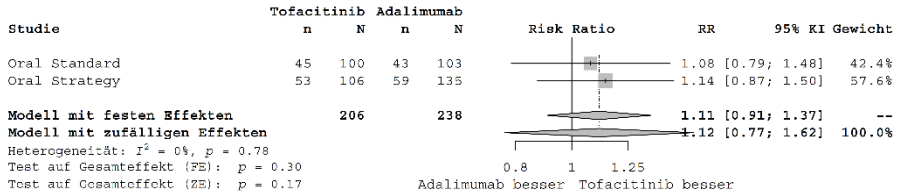


Abbildung 40: Forest Plot zur Lebensqualität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responder-analysen des psychischen Komponentenscores

Tabelle 20: Ergebnisse zur Lebensqualität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Lebensqualität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie			
SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen			
Körperliche Funktion ≥ 5 nach 12 Monaten			
Subgruppe: Alter ≤ 65			
STANDARD	41/87 (47,1)	46/92 (50,0)	0,94 [0,70–1,28], p=0,701
STRATEGY	59/100 (59,0)	65/121 (53,7)	1,10 [0,87–1,39], p=0,429
Meta-Analyse			1,03 [0,86–1,24], p=0,746
Subgruppe: Alter > 65			

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
STANDARD	4/13 (30,8)	8/11 (72,7)	0,42 [0,17–1,03], p=0,059	
STRATEGY	1/6 (16,7)	8/14 (57,1)	0,29 [0,05–1,85], p=0,191	
Meta-Analyse			0,38 [0,16–0,87], p=0,023	
Interaktions-p-Wert			p=0,103	
Allgemeine Gesundheit ≥ 5 nach 12 Monaten				
Subgruppe: Europa				
STANDARD	22/63 (34,9)	33/60 (55,0)	0,63 [0,42–0,95], p=0,029	
STRATEGY	19/34 (55,9)	16/47 (34,0)	1,64 [1,00–2,70], p=0,051	
Meta-Analyse			0,92 [0,68–1,25], p=0,600	
Studie	**Tofacitinib +MTX Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert**	
Subgruppe: USA/Kanada				
STANDARD	5/9 (55,6)	1/11 (9,1)	6,11 [0,86–43,30], p=0,070	
STRATEGY	2/10 (20,0)	8/20 (40,0)	0,50 [0,13–1,93], p=0,315	
Meta-Analyse			1,31 [0,51–3,35], p=0,573	
Subgruppe: Lateinamerika				
STANDARD	2/6 (33,3)	7/11 (63,6)	0,52 [0,16–1,77], p=0,298	
STRATEGY	13/25 (52,0)	12/26 (46,2)	1,13 [0,64–1,97], p=0,677	
Meta-Analyse			0,95 [0,57–1,57], p=0,837	
Subgruppe: Sonstige				
STANDARD	11/22 (50,0)	3/21 (14,3)	3,50 [1,13–10,81], p=0,029	
STRATEGY	16/37 (43,2)	18/42 (42,9)	1,01 [0,61–1,68], p=0,972	
Meta-Analyse			1,39 [0,88–2,20], p=0,156	

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Interaktions-p-Wert			p=0,008	
Soziale Funktion ≥ 5 nach 12 Monaten				
Subgruppe: Alter ≤ 65				
STANDARD	45/87 (51,7)	44/92 (47,8)	1,08 [0,81–1,45], p=0,602	
STRATEGY	54/100 (54,0)	58/121 (47,9)	1,13 [0,87–1,46], p=0,368	
Meta-Analyse			1,11 [0,91–1,34], p=0,309	

Studie	**Tofacitinib +MTX Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert**
Subgruppe: Alter > 65			
STANDARD	2/13 (15,4)	6/11 (54,5)	0,28 [0,07–1,13], p=0,073
STRATEGY	3/6 (50,0)	10/14 (71,4)	0,70 [0,29–1,66], p=0,420
Meta-Analyse			0,48 [0,23–1,02], p=0,055
Interaktions-p-Wert			p=0,197

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko, SF-36 = *Short Form-36.*
Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

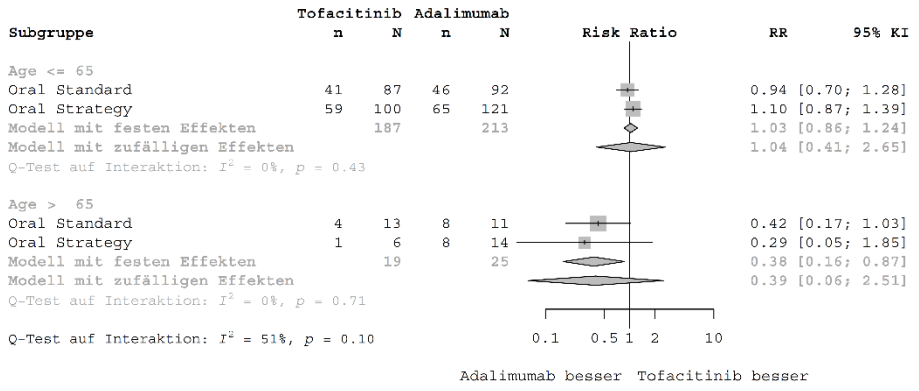
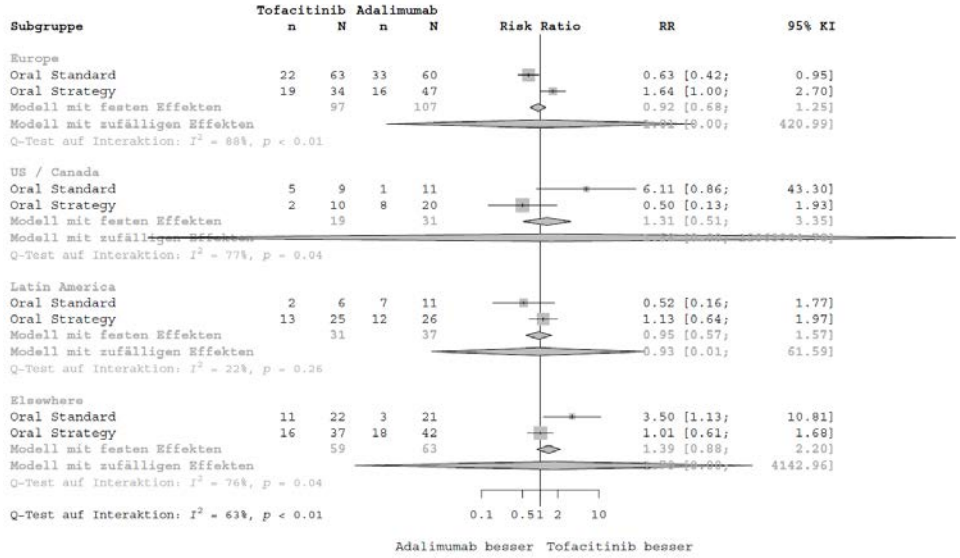
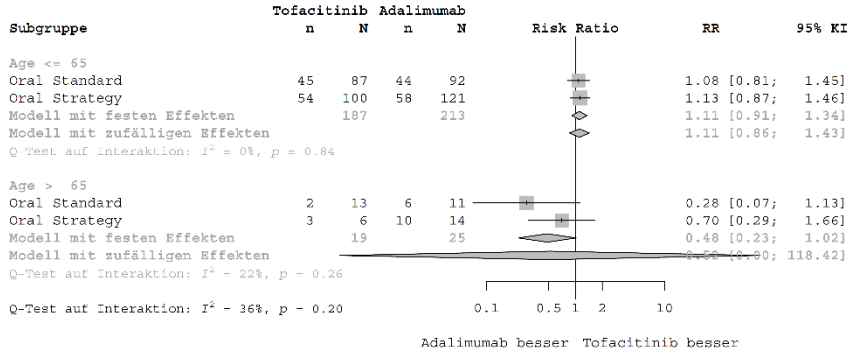
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	

Abbildung 41: Forest Plot zur Lebensqualität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der körperlichen Funktion – Subgruppe Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 42: Forest Plot zur Lebensqualität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der allgemeinen Gesundheit – Subgruppe Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige)***	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 43: Forest Plot zur Lebensqualität für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der soziale Funktion – Subgruppe Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre)***	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit In der Studie ORAL STANDARD zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Adalimumab+MTX bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der gesamten Teilpopulation c)-Kombi (RR=3,05; 95 %-KI [1,04-8,97]; p=0,042). Dieses Ergebnis wird durch die ORAL STRATEGY sowie meta-analytisch nicht bestätigt: Weder die Ergebnisse der ORAL STRATEGY noch der Meta-Analyse zeigen einen Unterschied zwischen den mit Tofacitinib+MTX und den mit Adalimumab+MTX behandelten Patienten bzgl. der Rate der Patienten mit • unerwünschten Ereignissen. • schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. • Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse. Auf Subgruppenebene zeigte sich in ORAL STANDARD für die Teilpopulation c)-Kombi ein statistisch signifikanter Nachteil bei der Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für die Subgruppe „Alter“ in der Ausprägung „≤ 65 Jahre“ (RR=6,19; 95 %-KI [1,44–26,56]; p=0,014) sowie ein statistisch signifikanter positiver Effekt bei den unerwünschten Ereignissen für die Subgruppe „Männer“ (RR=0,46; 95 %-KI [0,22–0,96]; p=0,04]. Keines dieser Ergebnisse wurde in ORAL STRATEGY oder in der Meta-Analyse bestätigt. Trotz einer ziemlich hohen Heterogenität (I^2 = 53 %, p=0,143), wurden die Ergebnisse der beiden Studien meta-analytisch zusammengefasst. Somit spricht, über die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien hinaus – in welcher sich ebenfalls kein entsprechender	**Nebenwirkungen** *SUE* Für den Endpunkt SUE zeigt sich, in Abhängigkeit von der Vortherapie, für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Studie ORAL STANDARD (15,7 % vs. 5,1 %; RR 3,05 [1,04; 8,97]; p=0,030). Die Studie ORAL STRATEGY sowie die Metaanalyse beider Studien bestätigen die negativen Effekte von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für diese Teilpopulation nicht; Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mehrere cDMARDs zeigt sich weder für die beiden Einzelstudien, noch für die Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt. Des Weiteren ergibt sich für den Endpunkt SUE für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD für die Studie ORAL STANDARD eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten unter 65 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil. Diese Effektmodifikation ist jedoch nicht konsistent zwischen den beiden Studien. Die metaanalytische Auswertung der beiden Studien ergab ebenfalls keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, so dass diese in der Gesamtschau als nicht relevant eingestuft wird. *Abbruch wegen UE*

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unterschied zeigte – auch diese statistische Betrachtung für das Zutreffen der Ergebnisse aus ORAL STRATEGY, i. e. gegen einen entsprechenden Effekt zuungunsten von Tofacitinib+MTX. Des Weiteren ist zu beachten, dass die aus einem Modell mit festen Effekten berechneten Konfidenzintervalle für den erwarteten Gesamteffekt selbst bei Vorhandensein einer geringen Heterogenität im Vergleich zu Konfidenzintervallen aus einem Modell mit zufälligen Effekten eine substanziell kleinere Überdeckungswahrscheinlichkeit aufweisen können. Für die Teilpopulation d)-Kombi zeigten sich weder in ORAL STRATEGY noch in der Meta-Analyse statistisch signifikante Unterschiede. Bei separater Betrachtung der SUE wird zudem deutlich, dass sich keinerlei Muster bzgl. der Art des Ereignisses erkennen lässt: Weder der Vergleich der Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi • jeweils innerhalb der ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, • zwischen ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY noch • der Tofacitinib+MTX-Arme mit den Adalimumab+MTX-Armen in ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY	Für den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich in beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX. *Infektionen* Für den patientenrelevanten Endpunkt Infektionen (UE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich ebenfalls in beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX. *Weitere Spezifische UE, Schwerwiegende Infektionen* Eine vollständige Gesamtübersicht der häufigen UE und SUE, differenziert nach Krankheitskonzepten/Organsystemen (als SOCs[24] und PT[25] nach MedDRA[26]), legte der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation für keine der beiden Studien vor. Eine Auswahl weiterer spezifischer UE konnte nicht getroffen werden, da Auswertungen zu häufigen UE, SUE und Abbrüchen wegen UE für die relevanten Teilpopulationen fehlen.

[24] System Organ Classes
[25] Preferred Term
[26] Medical Dictionary for Regulatory Activities

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lassen auf Basis der genannten *preferred terms* (PT) Überschneidungen oder Cluster bzgl. der Art der Ereignisse erkennen, welche einen systematischen Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX an dieser Stelle begründen könnten. Insgesamt kann daher, bei Gesamtschau der Daten zur Sicherheit, auch für diese Nutzendimension von einer Vergleichbarkeit von Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX gesprochen werden. [Pfizer 2017a, Pfizer 2017f, Pfizer 2017b, Pfizer 2017i, Pfizer Pharma GmbH 2017]	Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen (SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) legte der Unternehmer für den Endpunkt lediglich eine Auswertung für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD vor. Auf Basis eigener Auswertungen ergaben sich für die beiden Teilpopulationen für schwerwiegende Infektionen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.
Tabelle 21: Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich auch hier insgesamt kein höherer Schaden von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX. Aus den weiteren Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung.

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Nebenwirkungen für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie			
Unerwünschte Ereignisse bis 12 Monate			
STANDARD	61/83 (73,5)	53/78 (67,9)	1,08 [0,89–1,32], p=0,442
STRATEGY	140/241 (58,1)	139/216 (64,4)	0,90 [0,78–1,04], p=0,170
Meta-Analyse			0,95 [0,84–1,07], p=0,410 I^2=52 %
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 12 Monate			
STANDARD	13/83 (15,7)	4/78 (5,1)	3,05 [1,04–8,97], p=0,042
STRATEGY	17/241 (7,1)	13/216 (6,0)	1,17 [0,58–2,36], p=0,656
Meta-Analyse			1,61 [0,91–2,85], p=0,104 I^2=54 %
Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten			

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
STANDARD	8/83 (9,6)	5/78 (6,4)	1,50 [0,51–4,40], p=0,457	
STRATEGY	14/241 (5,8)	23/216 (10,7)	0,55 [0,29–1,03], p=0,063	
Meta-Analyse			0,71 [0,42–1,22], p=0,217 I²=61 %	
Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, I²=Heterogenität, MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.				

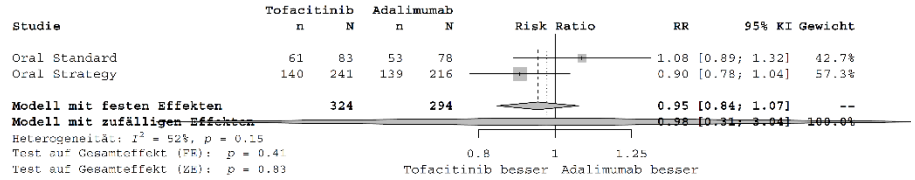


Abbildung 44: Forest Plot zu den unerwünschten Ereignissen für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

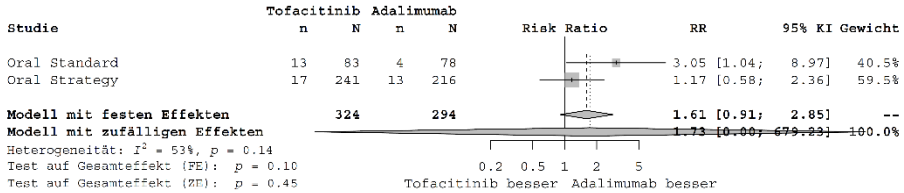


Abbildung 45: Forest Plot zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

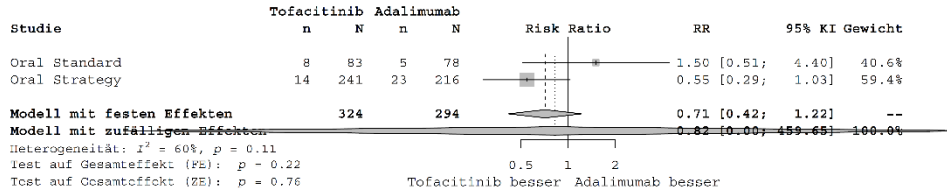


Abbildung 46: Forest Plot zu den Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 22: Strukturvergleich SUEs (System Organ Class [SOC] / Preferred Terms [PT]) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie (ORAL STANDARD)

Studie: ORAL STANDARD: c)-Kombi **SOC**	**Tofacitinib+MTX** **PT**	**Adalimumab+MTX** **PT**
Leber- und Gallenerkrankungen	Cholelithiasis	akute Cholezystitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehnenerkrankung	Bursitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hydrothorax
Herzerkrankungen	akuter Myokardinfarkt	Herzstillstand
Verletzung, Vergiftung und durch	Humerusfraktur	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eingriffe bedingte Komplikationen	Fraktur einer unteren Extremität		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Diabetes mellitus		
Studie: ORAL STANDARD: c)-Kombi **SOC**	**Tofacitinib+MTX** **PT**	**Adalimumab+MTX** **PT**	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion lokalisiert Pneumonie Gastroenteritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	verzögerte Heilung		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erkrankung der Zervix Metrorrhagie		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		
Abkürzungen: csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, MTX = Methotrexat, PT = bevorzugter Begriff, SOC = Systemorganklasse.			

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 23: Strukturvergleich SUEs (SOC/PT) für die Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie (ORAL STRATEGY)	

Studie: ORAL STRATEGY: c)-Kombi **SOC**	**Tofacitinib+MTX** **PT**	**Adalimumab+MTX** **PT**
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	Lungenembolie Pneumonitis
Herzerkrankungen	myokardiale Ischämie	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Hüftfraktur Rippenfraktur unbekannt	Sehnenriss Brandverletzung versehentliche Überdosierung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Zellulitis Pyelonephritis Cytomegalovirus Chorioretinitis Lungentuberkulose unbekannt tuberkulöse Meningitis Influenza	Pneumonie Herpes Zoster Harnwegsinfektion clostridiale Infektion Sepsis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	verschlechterter	Brustkorbschmerz

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

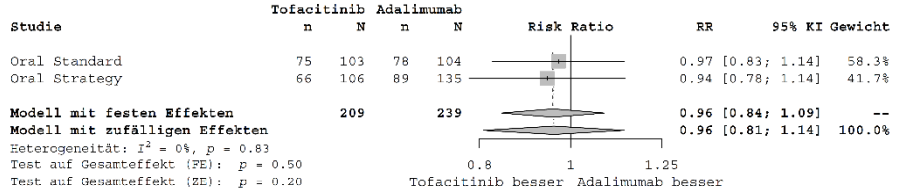
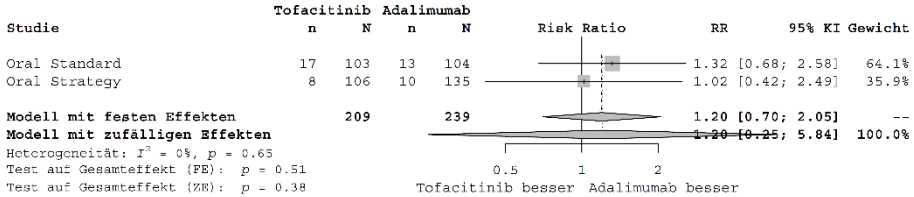
Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verabreichungsort	Zustand	Pyrexie	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Genitalwarzen lobuläres Brustkarzinom in situ		
Studie: ORAL STRATEGY: c)-Kombi **SOC**	**Tofacitinib+MTX** **PT**	**Adalimumab+MTX** **PT**	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Ureterolithiasis		
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaganfall	ischämischer Schlaganfall Parästhesie	
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	Panzytopenie		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinataler Zustand	spontane Fehlgeburt		
Augenerkrankungen	nekrotisierende Retinitis retinale Blutungen retinale Vaskulitis		
Erkrankungen des Ohres und Labyrinthes		Vertigo	
Abkürzungen: csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, MTX = Methotrexat, PT = bevorzugter Begriff, SOC = Systemorganklasse.			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

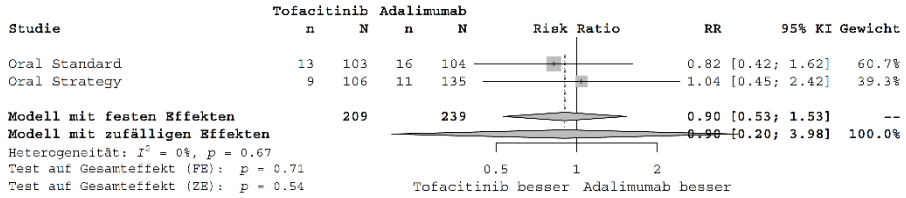
Tabelle 24: Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Nebenwirkungen für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie			
Unerwünschte Ereignisse bis 12 Monate			
STANDARD	75/103 (72,8)	78/104 (75,0)	0,97 [0,83–1,14], p=0,721
STRATEGY	66/106 (62,3)	89/135 (65,9)	0,94 [0,78–1,14], p=0,559
Meta-Analyse			0,96 [0,84–1,09], p=0,498 I^2=0 %
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 12 Monate			
STANDARD	17/103 (16,5)	13/104 (12,5)	1,32 [0,68–2,58], p=0,415
STRATEGY	8/106 (7,6)	10/135 (7,4)	1,02 [0,42–2,49], p=0,967
Meta-Analyse			1,20 [0,70–2,05], p=0,507 I^2=0 %
Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten			
STANDARD	13/103 (12,6)	16/104 (15,4)	0,82 [0,42–1,62], p=0,568
STRATEGY	9/106 (8,5)	11/135 (8,2)	1,04 [0,45–2,42], p=0,924
Meta-Analyse			0,90 [0,53–1,53], p=0,709 I^2=0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, I^2=Heterogenität, MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko.
Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1, kodiert. Fehlende Werte

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden nicht ersetzt.  ***Abbildung 47: Forest Plot zu den unerwünschten Ereignissen für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***  ***Abbildung 48: Forest Plot zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 ***Abbildung 49: Forest Plot zu den Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen für die Population d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*** Tabelle 25: Strukturvergleich SUEs (SOC/PT) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie (ORAL STANDARD) **Studie: ORAL STANDARD: d)-Kombi** **SOC** / **Tofacitinib+MTX** / **PT** / **Adalimumab+MTX** / **PT** Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen / / Spondylolisthesis rheumatoide Arthritis Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums / Pleuraschmerz chronisch-obstruktive Lungenerkrankung /	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Herzerkrankungen		akuter Myokardinfarkt Myokardinfarkt myokardiale Ischämie	
Studie: ORAL STANDARD: d)-Kombi **SOC**	**Tofacitinib+MTX** **PT**	**Adalimumab+MTX** **PT**	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Oberschenkelfraktur multiple Frakturen Sehnenriss Humerusfraktur Tibiafraktur	Oberschenkelfraktur Gelenksluxation	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Kieferabszess Zellulitis Osteomyelitis infektiöse Cholezystitis Salpingo-Oophoritis Pneumonie Lungenabszess Herpes Zoster	Brustdrüsenabszess Zellulitis der Brust Erysipel	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Brustkorbschmerz	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Torsion des Eierstocks		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Nierenzellkarzinom mit Metastasen	myelodysplastisches Syndrom	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(einschl. Zysten und Polypen)	Neubildung der Speicheldrüse	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Studie: ORAL STANDARD: d)-Kombi **SOC**	**Tofacitinib+MTX** **PT**	**Adalimumab+MTX** **PT**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Prurigo	
Endokrine Erkrankungen	Immunthyreoiditis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Hämatemesis Melaena Abdominalhernie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		IgA Nephropathie
Abkürzungen: csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, MTX = Methotrexat, PT = bevorzugter Begriff, SOC = Systemorganklasse.		

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 26: Strukturvergleich SUEs (SOC/PT) für die Population d)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie (ORAL STRATEGY)	

Studie: ORAL STRATEGY: d)-Kombi **SOC**	**Tofacitinib+MTX** **PT**	**Adalimumab+MTX** **PT**
Leber- und Gallenerkrankungen		chronische Cholezystitis Cholelithiasis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rotatorenman-schettenruptur
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Gliedmaßen-verletzung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Herpes Zoster Pneumonie Sepsis Tracheobronchitis bakterielle Meningitis	Escherichia Bakteriämie Peritonitis Salpingo-oophoritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustkorbschmerz	Pyrexie
Erkrankungen der		Ovarialzyste

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Meningeom	Plattenepithel-karzinom Lymphom
Studie: ORAL STRATEGY: d)-Kombi **SOC**	**Tofacitinib+MTX** **PT**	**Adalimumab+MTX** **PT**
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenkolik
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Kopfschmerz Hypoästhesie	Migräne Kleinhirninfarkt Ohnmacht
Schwangerschaft, Wochenbett und perinataler Zustand	Tod des Fötus	
Gefäßerkrankungen	hypertensive Krise	
Abkürzungen: csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, MTX = Methotrexat, PT = bevorzugter Begriff, SOC = Systemorganklasse.		

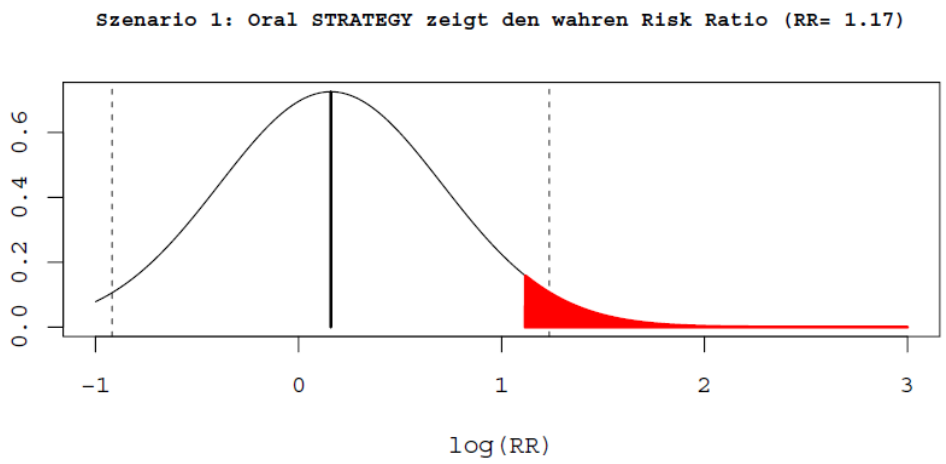
Eine umfangreiche Betrachtung zur langfristigen Sicherheit von Tofacitinib liefern Cohen et al. [Cohen 2017] In einer Analyse klinischer Studien zu Tofacitinib inkl. langfristiger Extensionsstudien wurden die Ergebnisse zum Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse gepoolt. Insgesamt wurden über 6.100 Patienten mit einer medianen Tofacitinib-Exposition von 3,38 Jahren analysiert.

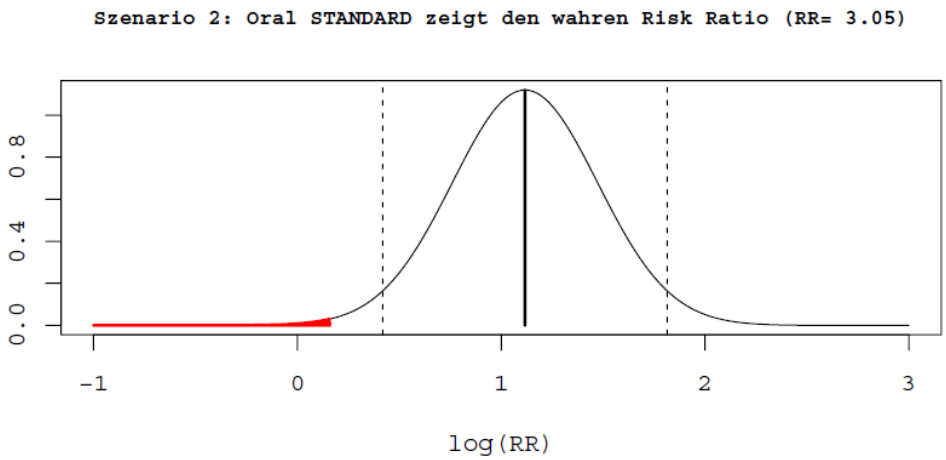
Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Als zusammenfassendes Ergebnis bzgl. schwerwiegender Infektionen – die häufigsten Arten waren Herpes Zoster, Pneumonie, Harnwegsinfektionen und Cellulitis – halten die Autoren fest, dass eine längere Behandlungszeit mit Tofacitinib nicht mit einem Anstieg der Inzidenzraten einherging. Die Inzidenzraten waren generell konsistent mit den Raten unter bDMARDs. • Betreffend des Herpes Zoster (HZ) stellen die Autoren nur ein geringes Auftreten schwerer Infektionen fest, welches keine Fortsetzung der Behandlung erlaubte. Das Auftreten von disseminiertem / multidermatomalem HZ war mit den Raten bei biologischen und konventionellen DMADRDs vergleichbar. • Auch bzgl. Neubildungen – exklusive Non Melanoma Skin Cancer (NMSC) – stellten die Autoren fest, dass die im Zuge ihrer Analyse berichteten Inzidenzraten mit den unter bDMARDs berichteten Raten vergleichbar waren. • Die längere Anwendung von Tofacitinib war nicht mit einem Anstieg der Inzidenzraten opportunistischer Infektionen – exklusive Tuberkulose – assoziiert.	
Vergleich der Aussagesicherheit von ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY betreffend schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Ergebnissen aus ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY betrifft die Ergebnisse zu den SUE: Wie beschrieben zeigte sich in ORAL STANDARD auf Ebene der Teilpopulation c)-Kombi ein signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX. Dieses Ergebnis wird durch ORAL STRATEGY	Die Ausführungen zu den SUE werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht bestätigt. Als praktische Überlegung wurde die Wahrscheinlichkeit geschätzt, dass die Ergebnisse zu den SUE aus den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, jeweils den „wahren“ Wert im Vergleich zur komplementären Studie darstellt. Die angewendete Methode bezieht sich darauf, dass der log(RR) einer Normalverteilung N(log(RR), s^2) folgt. Die Varianz des RR wurde mit $s^2 = (1/n_{Tofa} + 1/n_{Ada}) - (1/N_{Tofa} + 1/N_{Ada})$ geschätzt, mit: n_{Tofa}: Anzahl der Ereignisse (SUEs) in der Teilpopulation c)-Kombi im Tofacitinib+MTX-Arm N_{Tofa}: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation c)-Kombi im Tofacitinib+MTX-Arm n_{Ada}: Anzahl der Ereignisse (SUEs) in der Teilpopulation c)-Kombi im Adalimumab+MTX-Arm N_{Ada}: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation c)-Kombi im Adalimumab+MTX-Arm Die Standardabweichung vom Erwartungswert ist dann $s = sqrt(s^2)$. Fragestellung: Wenn eine Untersuchung den „wahren“ Wert widerspiegelt, wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, in einer neuen Studie mit den Charakteristika (Patientenzahlen, Anzahl der Ereignisse) der komplementären Untersuchung, ein RR so groß wie in der komplementären Untersuchung zu finden? <u>Szenario 1</u>: Wahrer Effekt in ORAL STRATEGY Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass man in einer Studie mit der	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Größe von ORAL STANDARD in der entsprechenden Teilpopulation (N_{Tofa} = 83, n_{Tofa} = 13, N_{Ada} = 78, n_{Ada} = 4, s^2 = 0,30) ein RR wie in der ORAL STANDARD von größer gleich 3,05 (auf der log-Skala 1,12) beobachtet? (Abbildung 50).  Abbildung 50: Wahrscheinlichkeit eines Ergebnisses zu SUE entsprechend ORAL STANDARD unter der Annahme des Ergebnisses aus ORAL STRATEGY als „wahren“ Wert liegt bei 4,1 % <u>Szenario 2</u>: Wahrer Effekt in ORAL STANDARD Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass man in einer Studie mit der Größe von ORAL STRATEGY in der entsprechenden Teilpopulation (N_{Tofa} = 241, n_{Tofa} = 17, N_{Ada} = 216, n_{Ada} = 13, s^2 = 0,12) ein RR wie in der ORAL STRATEGY von größer gleich 1,17 (auf der log-Skala 0,16)	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beobachtet? (Abbildung 51)  ***Abbildung 51: Wahrscheinlichkeit eines Ergebnisses zu SUE entsprechend ORAL STRATEGY unter der Annahme des Ergebnisses aus ORAL STANDARD als „wahren“ Wert liegt bei 0,4 %*** Über diese Untersuchung hinaus bestätigt dieses Ergebnis jedoch vor allem die Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit, dass die Oral STRATEGY den „wahren“ Effekt liefert, am glaubwürdigsten ist. Um einen anderen Blick auf die SUEs zu bekommen, wurden die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen aus beiden Studien meta-analytisch zusammengefasst. Ein signifikanter Unterschied lässt sich auch diesmal wieder nicht erkennen (1,38 [0,94–2,04], p=0,10). Des Weiteren liegt auch hier keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %, p=0,43). Auch auf Basis dieser meta-analytischen Zusammenfassung der beiden	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilpopulationen aus beiden Studien erkennt man, dass es sich bei dem statistisch signifikanten Unterschied bei den SUEs in ORAL STANDARD, um einen Ausreißer handeln muss.	

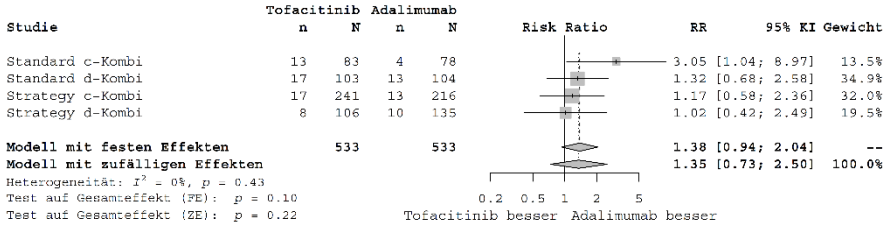


Abbildung 52: Forest Plot zu den SUEs für die Teilpopulation c)-Kombi (nur ein csDMARD in Vortherapie) und d)-Kombi (mehr als ein csDMARD in Vor-therapie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung und Zusatznutzen In der Gesamtschau konnte Tofacitinib+MTX ggü. der zVT Adalimumab+MTX in keiner der Nutzendimensionen Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit einen Vorteil und somit einen Zusatznutzen nachweisen. Auf Ebene der Teilpopulationen bzw. Subgruppen berichtete singuläre Ergebnisse – erhöhtes Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder Nachteil beim DAS28-4(ESR) – wurden darüber hinaus durch die Ergebnisse der ORAL STRATEGY und der Meta-Analyse entweder nicht bestätigt oder sind in der Gesamtschau der Ergebnisse zu relativieren. Zusammenfassend liefert die vorliegende Evidenz für den Vergleich Tofacitinib+MTX versus Adalimumab+MTX bei Erwachsenen mit aktiver RA und unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit klassischen DMARDs keinen Vorteil von Tofacitinib+MTX ggü. Adalimumab+MTX, sprich ein Zusatznutzen von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX, ist nicht belegt.	In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie Lebensqualität für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX weder positive, noch negative Effekte; in den hier betrachteten Endpunkten ergibt sich für bDMARD-naive Patienten, für die eine bDMARD-Therapie erstmalig in Frage kommt, keine Unterschiede. Die Nachteile von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX bei den Nebenwirkungen aus der Studie ORAL STANDARD beschränken sich auf die Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD (n=161) und werden in der Studie ORAL STRATEGY (n=457) und in der Metaanalyse nicht bestätigt, so dass für Tofacitinib+MTX gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX kein Zusatznutzen abgeleitet wird. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie des Addendums erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als nicht belegt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, Zeilen 11–16	„Der pU hat mit dem Dossier keine Daten dieser Studie (ORAL STRATEGY, Anm. des pU) vorgelegt. Er begründet dies damit, dass noch keine Ergebnisse vorlägen. Die Studie ORAL STRATEGY ist daher nicht Bestandteil des Studienpools der vorliegenden Bewertung. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob es dem pU möglich gewesen wäre, Ergebnisse der Studie ORAL STRATEGY für die Nutzenbewertung vorzulegen.“ Anmerkung: Die Nachreichung der Studie ORAL STRATEGY – und damit auch der Meta-Analyse – war im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erforderlich, da der finale Studienbericht erst am 14. Juli 2017 veröffentlicht wurde. [Pfizer 2017h] Ein Topline Report mit den Ergebnissen zum primären Endpunkt (ACR50) lag am 14. Februar 2017 vor. Das Nutzendossier wurde bereits am 31. März 2017 zur Vorprüfung auf formale Vollständigkeit und am 26. April 2017 final beim G-BA eingereicht. Leider waren in diesem kurzen Zeitraum keine ausführlichen zusätzlichen Auswertungen inkl. Aufbereitung, die im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahrens erforderlich sind (z. B. Teilpopulationen, Subgruppen und Sensitivitätsanalysen), inkl. vorherigen Qualitätsprüfungen der statistischen	Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung. Basis der Nutzenbewertung sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Phase-III-Studien ORAL STANDARD (A3921064) sowie ORAL STRATEGY (A3921187) inklusive einer metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien.

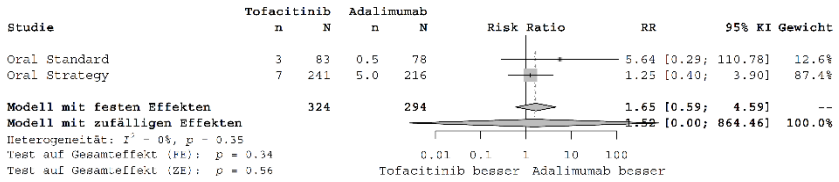
Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Programmierung, durchführbar. Vorgeschlagene Änderung: Einbeziehung der zusätzlichen Evidenz in die Gesamtschau der Ergebnisse sowie zum Zusatznutzen.	
Seite 7, Zeilen 34–36 sowie Seite 8, Zeilen 1–3	„Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor, weil der pU diesen präspezifizierten Endpunkt für die Teilpopulationen nicht ausgewertet hat. Insgesamt ergibt sich bei fehlenden Daten für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tofacitinib+ MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt“. Anmerkung Die Auswertung der schwerwiegenden Infektionen ist für die Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi nachfolgend dargestellt. Dabei wurden einmal nur die Ereignisse gezählt, welche unter der System Organ Class (SOC) *Infestations & Infections* erfasst waren. In einer Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich Infektionen	Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung. Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen (SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) legte der Unternehmer für den Endpunkt lediglich eine Auswertung für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD vor. Auf Basis eigener Auswertungen ergaben sich für die beiden Teilpopulationen für schwerwiegende Infektionen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gewertet, welche in einer anderen SOC erfasst wurden (z.B. Augeninfektionen). Die Studienresultate der Hauptanalyse wurden quantitativ mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst. Weder in einer der beiden Studien noch in der Meta-Analyse zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies gilt für die Haupt- und die Sensitivitätsanalyse gleichermaßen. [Pfizer 2017k] Tabelle 27: Ergebnisse zu schwerwiegenden Infektionen für die Teilpopulation c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis 12 Monate			
Schwerwiegende Infektionen			
STANDARD	3/83 (3,6)	0,5/78 (0,6)	5,64 [0,29–110,78], p=0,255
STRATEGY	7/241 (2,9)	5/216 (2,3)	1,25 [0,40–3,90], p=0,695
Meta-Analyse			1,65 [0,59–4,59], p=0,34 I^2= 0%
Sensitivitätsanalyse			
STANDARD	3/83 (3,6)	2/78 (2,6)	1,41 [0,24–8,21], p=0,703
STRATEGY	9/241 (3,7)	8/216 (3,7)	1,01 [0,40–2,57], p=0,986

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

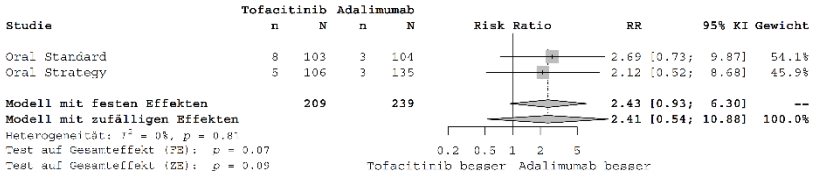
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, I^2= Heterogeneität, MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.  ***Abbildung 53: Forest Plot zu schwerwiegenden Infektionen für die Teilpopulation c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 28: Ergebnisse zu schwerwiegenden Infektionen für die Teilpopulation d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis 12 Monate			
Schwere Infektionen			
STANDARD	8/103 (7,8)	3/104 (2,9)	2,69 [0,73–9,87], p=0,135
STRATEGY	5/106 (4,7)	3/135 (2,2)	2,12 [0,52–8,68], p=0,295
Meta-Analyse			2,43 [0,93–6,30], p=0,07 I^2= 0%
Sensitivitätsanalyse			
STANDARD	9/103 (8,7)	3/104 (2,9)	3,03 [0,84–10,87], p=0,089
STRATEGY	5/106 (4,7)	5/135 (3,7)	1,27 [0,38–4,28], p=0,696

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, I^2= Heterogeneität, MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko.
Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 ***Abbildung 54: Forest Plot zu schwerwiegenden Infektionen für die Teilpopulation d)-Kombi: mehr als ein csDMARD in Vortherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*** Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht des pU ist folgende Aussage zu treffen: „Bezüglich schwerwiegender Infektionen gilt ein Zusatznutzen für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX als nicht belegt“.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 27, Zeilen 6–8	Das IQWiG stuft für alle Endpunkte zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität das Verzerrungspotenzial als hoch ein, da der Anteil an ersetzten Werten >15 % betrug und damit keine adäquate Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips gegeben ist. Anmerkung: Der pU kann die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Basis des Schwellenwertes von > 15 % imputierter Werte nicht nachvollziehen, da aus dem aktuellen Methodenpapier 5.0 dieser klar definierte Algorithmus zur Einstufung des Verzerrungspotenzials nicht hervorgeht. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017] Vorgeschlagene Änderung: Keine	Aus den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 38, Zeilen 8–11	„Damit gibt es für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.“ Anmerkung: Der pU hat in seinem Dossier zwischen der Monotherapie von Tofacitinib und der Kombinationstherapie mit MTX unterschieden. Dem ist das IQWiG nicht gefolgt. Für die Monotherapie von Tofacitinib gegenüber der zVT liegt keine Evidenz vor. Vorgeschlagene Änderung: Ein Zusatznutzen für Tofacitinib in der Monotherapie ist nicht belegt.	Begründung für Patientenpopulation b1: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib als Monotherapie (bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Daten vorgelegt, so dass der Zusatznutzen von Tofacitinib in Kombination mit MTX nicht belegt ist.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 51, Zeilen 5–7 und 14–16 sowie Seite 78 Zeilen 31–33 und Seite 79, Zeilen 1–4	Gemäß der Beurteilung des IQWiG legt der pU für die Endpunkte Schmerz (VAS), Krankheitsaktivität (VAS) sowie Schlafprobleme (MOS Schlafscore) in der ORAL STANDARD Studie keine verwertbaren Daten vor, da entweder das Responsekriterium als nicht valide erachtet wurde (Schmerz, Krankheitsaktivität) oder der zugehörigen Operationalisierung nicht zu entnehmen war, welche Skala konkret ausgewertet wurde bzw. das Responsekriterium in der Studie nicht präspezifiziert war (MOS Schlafscore). Anmerkung: Bezugnehmend auf die Nicht-Akzeptanz der Responskriterien möchte der pU im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme die Auswertungen der genannten Endpunkte für die ORAL STANDARD sowie die ORAL STRATEGY Studie auf Basis von Mittelwertsdifferenzen sowie des Hedges`g für die jeweilige Patientenpopulation c)-Kombi und d)-Kombi nachreichen. Eine Auswertung des MOS Schlafscore war für die ORAL STRATEGY Studie nicht möglich, da dieser nicht in der Studie erhoben wurde. ***Teilpopulation c)-Kombi***	*Schmerz (VAS)* Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Weder in den beiden Studien, noch in der Metaanalyse der beiden Studien zeigt sich unabhängig von der Vortherapie für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX. *Krankheitsaktivität (VAS über Patient Global Assessment of Arthritis [PatGA])* Die patientenberichtete Krankheitsaktivität stellt für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In den Studien wurde die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer aktuellen Beeinträchtigung durch ihre rheumatoide Arthritis zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keinerlei Beeinträchtigung“ und ein Wert von 100 mm „höchste Beeinträchtigung“ bedeutet.

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Innerhalb der ergänzenden Auswertungen für die Population c)-Kombi auf Basis der Mittelwertsdifferenzen und des Hedges`g zeigte sich für keinen der Endpunkte (Schmerz, Krankheitsaktivität, MOS Schlafscore) in der ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY Studie ein signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX in Monat 12 und bestätigt somit die Ergebnisse der Responderanalysen. [Pfizer 2017n, Pfizer 2017a]

Tabelle 29: Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten (Schmerz [VAS], Krankheitsaktivität [VAS] sowie Schlafprobleme [MOS Schlafscore]) (MCIDs) für die Populationen c)-Kombi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
<table>
<tr><th rowspan="2">Studie</th><th colspan="3">Deskriptive Analyse</th><th colspan="2">Adjustierte Analyse[a]:</th></tr>
<tr><th>Baseline</th><th>Monat 12</th><th>Mittlere</th><th>Mittlere</th><th>Mittlere</th></tr>
</table></td><td>Sowohl in der Studie ORAL STRATEGY (MD -6,91 [-13,20; -0,62]; p-Wert=0,031) als auch in den metaanalytischen Auswertungen der beiden Studien (ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD) (MD -6,17 [-10,79; -1,56]; p-Wert=0,009) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs. Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges’ g: -0,28 [-0,49; -0,07]). In der Studie ORAL STANDARD zeigt sich kein Unterschied für diese Teilpopulation. Die Vorteile von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX bestätigen sich für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD weder in einer der beiden Studien, noch in der Metaanalyse der Studien. In der Gesamtschau wird daher kein Vorteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX abgeleitet.

Schlafprobleme (Medical Outcome Study (MOS)-Schlafscore)

Bei dem MOS Schlafscore handelt es sich um ein validiertes</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Instrument zur Erfassung von Schlafproblemen bei Patienten und Patientinnen mit rheumatoider Arthritis. Der Fragebogen umfasst insgesamt 12 Items zu unterschiedlichen Aspekten von Schlafproblemen, aus denen sich insgesamt 7 verschiedene Skalen ableiten lassen. Für die Indikation rheumatoide Arthritis wurden insbesondere 3 der 7 Skalen validiert. Die Items und Skalen werden jeweils in einem Wertebereich von 0 bis 100 beantwortet, wobei ein höherer Wert auf größere Schlafprobleme hinweist. Für den Endpunkt Schlafprobleme (MOS Schlafscore) liegen für die Studie ORAL STANDARD keine verwertbaren Daten vor. In der Studie ORAL STRATEGY wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie							
PatGA nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD							
Tofacitinib + MTX	81	58,1± 21,69	60	27,2± 3,03	-29,6± 31,22	-3,49 [-11,48;4,51] p=0,392	-0,15 [-0,51;0,21] p=0,416
Adalimumab + MTX	76	58,8± 23,71	61	30,9± 3,01	-28,0± 29,62		

Studie	Deskriptive Analyse			Adjustierte Analyse[a]:	
	Baseline	Monat 12	Mittlere	Mittlere	Mittlere

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
ORAL STRATEGY							
Tofacitinib + MTX	241	60,9± 22,47	201	28,8± 1,59	-32,6± 27,70	0,78 [-3,62;5,18] p=0,727	0,03 [-0,17;0,24] p=0,736
Adalimumab + MTX	215	60,1± 22,81	174	27,6± 1,69	-32,1± 29,39		
Schmerzbeurteilung nach 12 Monaten durch den Patienten							
ORAL STANDARD							
Tofacitinib + MTX	81	56,2± 20,87	60	25,5± 2,92	-29,7± 28,29	-2,60 [-10,32;5,12] p=0,509	-0,11 [-0,47;0,24] p=0,530
Adalimumab + MTX	76	57,3± 24,40	61	28,6± 2,90	-29,1± 25,47		

Studie	Deskriptive Analyse	Adjustierte Analyse[a]:

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			
ORAL STRATEGY							
Tofacitinib + MTX	241	60,1± 23,03	201	27,6± 1,59	-33,4± 26,60	-0,38 [-4,75;4,00] p=0,866	-0,02 [-0,22;0,19] p=0,871
Adalimumab + MTX	215	61,7± 21,75	174	28,2± 1,68	-33,5± 29,84		
MOS Schlafscore nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD							
Tofacitinib + MTX	80	44,5± 21,13	59	34,2± 2,03	-7,7±20,01	-1,25 [-6,62;4,12] p=0,648	-0,08 [-0,44;0,28] p=0,663
Adalimumab + MTX	75	44,6± 19,75	61	36,8± 2,00	-8,0±16,95		

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, MCID = *minimal clinically important difference*, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, PatGA = *Patient Global Assessment*, RR = Relatives Risiko, SD = Standardabweichung (*standard deviation*).

Teilpopulation d)-Kombi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der ORAL STRATEGY Studie ergab sich in der Teilpopulation d)-Kombi für die Krankheitsaktivität (PatGA) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX für die Mittelwertdifferenz (MD = –6,91; 95 %-KI [–13,20; –0,62]; p = 0,031) sowie auf Basis des Hedges`g (Hedges`g = –0,30; 95 %-KI [-0,59; -0,02]; p = 0,037). Allerdings liegt das zum Effektschätzer (Hedges`g) korrespondierende Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von –0,2, wodurch der Effekt als nicht ausreichend sicher bzw. nicht als zumindestens klein angesehen werden kann. Dieser Effekt wurde nicht durch ORAL STANDARD bestätigt. Analog zu den Responderanalysen zeigten sich bei Betrachtung der weiteren ergänzenden Auswertungen keine Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. [Pfizer 2017o, Pfizer 2017f] Tabelle 30: Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten (Schmerz [VAS], Krankheitsaktivität [VAS] sowie Schlafprobleme [MOS Schlafscore])	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(MCIDs) für die Populationen d)-Kombi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse[a]:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Differenz** **Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Hedges'g** **Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**			
Population c)-Kombi: nur ein csDMARD in Vortherapie							
PatGA nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD							
Tofacitinib + MTX	102	60,4± 21,37	78	26,6± 2,74	-34,5± 24,95	-5,31 [-12,10;1,48] p=0,125	-0,22 [-0,53;0,09] p=0,164
Adalimumab + MTX	104	56,3± 21,19	84	31,3± 2,63	-26,7± 29,39		

Studie	**Deskriptive Analyse**			**Adjustierte Analyse[a]:**	
	Baseline	**Monat 12**	**Mittlere**	**Mittlere**	**Mittlere**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
ORAL STRATEGY							
Tofacitinib + MTX	106	62,4± 21,70	85	26,1± 2,46	-36,3± 28,40	-6,91 [-13,20;-0,62] p=0,031	-0,30 [-0,59;-0,02] p=0,037
Adalimumab + MTX	133	60,3± 23,74	109	31,3± 2,17	-28,1± 31,51		
Schmerzbeurteilung nach 12 Monaten durch den Patienten							
ORAL STANDARD							
Tofacitinib + MTX	102	60,1± 21,72	79	28,3± 2,64	-33,9± 30,32	-0,26 [-6,77;6,25] p=0,938	-0,01 [-0,32;0,30] p=0,944
Adalimumab + MTX	104	56,9± 19,49	84	28,2± 2,53	-29,4± 25,71		

Studie	Deskriptive Analyse	Adjustierte Analyse[a]:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			
ORAL STRATEGY							
Tofacitinib + MTX	106	61,3± 21,57	85	27,6± 2,42	-32,1± 28,61	-4,77 [-10,94;1,41] p=0,130	-0,21 [-0,50;0,07] p=0,142
Adalimumab + MTX	133	59,4± 22,99	109	31,0± 2,13	-28,3± 29,90		
MOS Schlafscore nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD							
Tofacitinib + MTX	101	38,5± 19,51	78	34,9± 1,65	-5,0± 17,08	-1,14 [-5,22;2,93] p=0,582	-0,08 [-0,39;0,23] p=0,619
Adalimumab + MTX	104	38,5± 19,27	83	34,9± 1,59	-3,5± 13,90		

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, MCID = *minimal clinically important difference*, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, PatGA = *Patient Global Assessment*, RR = Relatives Risiko, SD = Standardabweichung (*standard deviation*).

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Keine	
Seite 57, Zeilen 4–8	Das IQWiG kommentierte in der Nutzenbewertung, dass für die Fragestellung 4 (Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs) keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt wurden. Folglich gilt der Zusatznutzen in diesem Patientenkollektiv für Tofacitinib als nicht belegt. Anmerkung: Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs, welche sich gemäß nationaler und internationaler Leitlinien in der Drittlinie befinden [Pfizer 2017p, Pfizer 2017e], betrug in der ORAL STANDARD Studie weniger als 5 % an der Gesamtstudienpopulation. Bei nachträglicher Auswertung dieses Patientenkollektives für die vorliegende Stellungnahme konnte bei keinem der Morbiditäts-,	Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gesundheitsbezogenen Lebensqualitäts- sowie Sicherheitsendpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX auf Basis der NRI-Auswertung in Monat 12 beobachtet werden. [Pfizer 2017q] Auch in der ORAL STRATEGY Studie zeigte sich – mit Ausnahme des Endpunktes „SF-36 – Körperlicher Komponentenscore“ – für den Vergleich zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX nach 12 Monaten kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich des körperlichen Komponentenscores des SF-36 (Verbesserung ≥ 2,5 Punkte) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Adalimumab+MTX mit einem Relativen Risiko von 0,65 (95 %-KI [0,43–0,99]; p = 0,046). [Pfizer 2017g] Eine MCID von 2,5 für die Komponentenscores (PCS und MCS), wurde aber vom IQWiG als nicht valide eingeschätzt. Ergänzenden Auswertungen auf Basis der Mittelwertsdifferenzen und des Hedges‘g zeigten für die Endpunkte „SF-36 – Körperlicher Komponentenscore“ in der ORAL STRATEGY Studie kein signifikanten Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX in Monat 12. [Pfizer 2017g]	

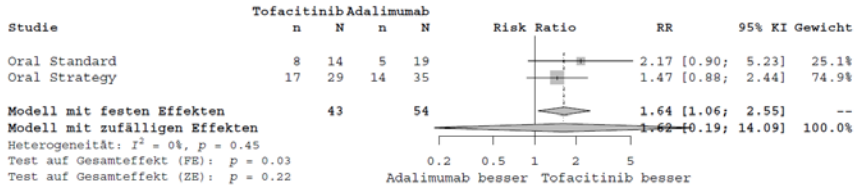
Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 31: Ergebnisse zum Lebensqualitätsendpunkt SF-36 – Körperlicher Komponentenscore (MCID) für die Populationen „Patientinnen und Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse[a]:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Differenz** **Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Hedges'g** **Tofacitinb – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**			
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore							
ORAL STRATEGY							
Tofacitinib + MTX	29	29,93± 6,28	25	37,22± 10,02	6,65± 9,03	-0,72 [-4,85;3,41] p=0,731	-0,09 [-0,62;0,45] p=0,746
Adalimumab + MTX	35	29,12± 6,71	31	37,23± 9,15	8,01± 6,71		

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, csDMARD = *conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, MCID = *minimal clinically important difference*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, PatGA = *Patient Global Assessment*, RR = Relatives Risiko, SD = Standardabweichung (*standard deviation*), SF-36 = *Short Form-36*.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Studienresultate der Hauptanalyse wurden quantitativ mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst. In der Meta-Analyse zeigt sich – mit Ausnahme des Endpunktes „HAQ-DI – Verbesserung ≥0,5“ – auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich des HAQ-DI zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX (RR=1,64; 95%-KI [1,06–2,55], p=0,03). [Pfizer 2017j]  ***Abbildung 55: Forest Plot zur Morbidität („Funktionsstatus – HAQ-DI Verbesserung ≥ 0,5 Punkte“) für die Population: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs*** Bei separater Betrachtung der SUE lässt sich auch bei den	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten in der Drittlinie der ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY Studie keinerlei Muster bzgl. der Art des Ereignisses erkennen. Tabelle 32: Strukturvergleich SUEs (SOC/PT) für Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs (ORAL STANDARD) **Studie: ORAL STANDARD: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprech-en auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs** **SOC** / **Tofacitinib+MTX** / **PT** / **Adalimumab+MTX** / **PT** Infektionen und parasitäre Erkrankungen / Zellulitis Septischer Schock / Gallenblasen-Empyem Abkürzungen: bDMARD = *biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, MTX = Methotrexat, PT = bevorzugter Begriff, SOC = Systemorganklasse. Tabelle 33: Strukturvergleich SUEs (SOC/PT) für Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder mehreren bDMARDs (ORAL STRATEGY)	

Studie: ORAL STRATEGY: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprech-en auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs **SOC**	**Tofacitinib+MTX** **PT**	**Adalimumab+MTX** **PT**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Darmverschluss	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Zellulitis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenkolik
Abkürzungen: bDMARD = *biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, MTX = Methotrexat, PT = bevorzugter Begriff, SOC = Systemorganklasse.		

Zusammenfassend zeigen sowohl die Auswertungen der ORAL STANDARD als auch ORAL STRATEGY Studie eine

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichbarkeit zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Vorgeschlagene Änderung: Keine. Auch auf Basis der nachgereichten Daten zur Fragestellung 4 gilt für Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX der Zusatznutzen als nicht belegt.	
Seite 71, Zeilen 17–26	„In der Gesamtpopulation zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Therapiearmen in dem Anteil an Patienten, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben (Tofacitinib+MTX: 54/204 [26,5 %], Adalimumab+MTX: 42/204 [20,6 %]). Die meisten Abbrüche beruhten auf UEs (Tofacitinib+MTX: 24/54 [44,4 %], Adalimumab+MTX: 22/42 [52,4 %]), wobei unklar ist, ob es sich bei den zugrunde liegenden Abbrüche um SUE handelte. Für die relevanten Teilpopulationen in den Fragestellungen 2 und 3 liegen keine entsprechenden Angaben vor. Aufgrund von unterschiedlichen Anteilen zwischen den Therapiearmen an nicht vollständig beobachteten Patienten kann es zu Verzerrungen kommen.“ Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE und Infektionen seitens IQWiG mit hoch bewertet. Anmerkung: Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter	Für den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich in beiden Studien und in der Metaanalyse unabhängig von der Vortherapie kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ereignisse und den damit einhergehenden unterschiedlichen Anteilen an beobachteten Patienten kann nicht per se auf eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials auf die weiteren Sicherheitsendpunkte geschlossen werden, da die Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie vorzeitig abgebrochen haben, im Folgenden auch kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mehr erleiden konnten. Vorgeschlagene Änderung: Keine	
Seite 73, Zeilen 30–33	„Auch für diesen Endpunkt legt der pU 2 verschiedene Auswertungen – Responderraten und Zeit-bis-zum-Ereignis-Analysen – vor. Analog zum beschriebenen Vorgehen zum DAS28-4 ESR werden die Responderraten herangezogen, das es sich hierbei grundsätzlich um die präspezifizierte Auswertungsstrategie handelt“ Anmerkung: Pfizer ist der Meinung, dass auch nicht präspezifizierte	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auswertungen in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten, da diese wichtige zusätzliche Informationen liefern können. Viele zusätzliche Auswertungen im Rahmen der Nutzenbewertung sind nicht im klinischen Studienprotokoll präspezifiziert. Vorgeschlagene Änderung: Einbeziehung aller Auswertungsstrategien.	
Seite 79, Zeilen 5–10	„Außerdem hat der pU die Akutversion des Fragebogens (Anmerkung des pU: MOS) mit einer Recall-Zeit von 1 Woche verwendet. Die Validierungsstudien für Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden aber ausschließlich auf Basis der Standardversion mit einer Recall-Zeit von 4 Wochen durchgeführt. Der pU begründet weder warum er diese Version des Fragebogens verwendet hat noch warum die Ergebnisse der Validierungsuntersuchungen auch für die Akutversion gelten.“ Anmerkung: Der pU erachtet die Verwendung des Fragebogens mit dieser	Der Einwand des Unternehmers wird zur Kenntnis genommen; es ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Recall-Zeit und somit einer geringeren Fehlervarianz (Recall-Bias) als angemessen. Vorgeschlagene Änderung: Keine	

Literaturverzeichnis

1. Cohen, S. B., Tanaka, Y., Mariette, X., Curtis, J. R., Lee, E. B. et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. Annals of the rheumatic diseases 2017; 76(7): 1253-1262.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AMNutzenV Beratungsanforderung 2016-B-088. Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen vom 20.10.2016. 2016.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff: 09.08.2017]. 2017.

4. Orbai, A. M., Bingham, C. O., 3rd. Patient reported outcomes in rheumatoid arthritis clinical trials. Current rheumatology reports 2015; 17(4): 501.

5. Pfizer. Full Clinical Study Report Protocol A3921064 Amended: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Active Comparator, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of CP-690,550 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate. Administrative Update to Report: 14.10.2014. 2014.

6. Pfizer. Ergänzendene Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für die Population c)-Kombi (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf ein klassisches synthetisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (csDMARD) ansprechen) im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017a.

7. Pfizer. Meta-Analyse unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: NRI und OBS) für die Population c)-Kombi (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf ein klassisches synthetisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (csDMARD) ansprechen) im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017b.

8. Pfizer. Ergänzendene Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zu demographischen Parametern für die Population c)-Kombi (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf ein klassisches synthetisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (csDMARD) ansprechen) im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017c.

9. Pfizer. Ergänzendene Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zu demographischen Parametern für die Population d)-Kombi (Patienten, die unzureichend auf mehr als ein

klassisches synthetisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (csDMARD) ansprechen) im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017d.

10. Pfizer. Ergänzendene Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zu demographischen Parametern für die Population Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017e.

11. Pfizer. Ergänzendene Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für die Population d)-Kombi (Patienten, die unzureichend auf mehr als ein klassisches synthetisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (csDMARD) ansprechen) im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017f.

12. Pfizer. Ergänzendene Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für die Population Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017g.

13. Pfizer. Tofacitinib (CP-690,550) Full Clinical Study Report Protocol A3921187: A Phase 3b/4 Randomized Double-Blind Study of 5 mg of Tofacitinib With and Without Methotrexate in Comparison to Adalimumab With Methotrexate in Subjects With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis. Report Date: 14.07.2017. 2017h.

14. Pfizer. Meta-Analyse unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: NRI und OBS) für die Population d)-Kombi (Patienten, die unzureichend auf mehr als ein klassisches synthetisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (csDMARD) ansprechen) im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017i.

15. Pfizer. Meta-Analyse unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: NRI und OBS) für die Population Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017j.

16. Pfizer. Meta-Analyse unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: OBS) für die Population c)-Kombi (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf ein klassisches synthetisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (csDMARD) ansprechen) und d)-Kombi (Patienten, die unzureichend auf mehr als ein klassisches synthetisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (csDMARD) ansprechen) im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017: Schwerwiegende Infektionen. 2017k.

17. Pfizer. Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten von patientenrelevanten Endpunkten der Studie ORAL STRATEGY. 2017l.

18. Pfizer. Studiendesign und -methodik für die Studie ORAL STRATEGY nach CONSORT 2010 sowie Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ORAL STRATEGY. 2017m.

19. Pfizer. Ergänzendene Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: OBS) für die Population c)-Kombi (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf ein klassisches synthetisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (csDMARD) ansprechen) im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017n.

20. Pfizer. Ergänzendene Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: OBS) für die Population d)-Kombi (Patienten, die unzureichend auf mehr als ein klassisches synthetisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (csDMARD) ansprechen) im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017o.

21. Pfizer. Ergänzendene Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zu demographischen Parametern für die Population Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017p.

22. Pfizer. Ergänzendene Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS und LOCF) für die Population Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs im Rahmen der Stellungnahme am 22.08.2017. 2017q.

23. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tofacitinib (XELJANZ®). Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere csDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen. Modul 4A [online]. Stand: 21.04.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1895/2017-04-21_Modul4A_Tofacitinib.pdf [Zugriff: 09.08.2017]. 2017.

24. Schwarzer, G. Package ‘meta’: General Package for Meta-Analysis. Version 4.8-4 [online]. Stand: 08.2017. URL: https://cran.r-project.org/web/packages/meta/meta.pdf [Zugriff: 15.08.2017]. 2017.

25. Venables, W. N., Smith, D. M., R Core Team. An Introduction to R. Notes on R: A Programming Environment for Data Analysis and Graphics Version 3.4.1 (2017-06-30) [online]. Stand: 30.06.2017. URL: https://cran.r-project.org/doc/manuals/R-intro.pdf [Zugriff: 15.08.2017]. 2017.

26. Veroniki, A. A., Jackson, D., Viechtbauer, W., Bender, R., Knapp, G. et al. Recommendations for quantifying uncertainty in the summary intervention effect and estimating between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; (Suppl. 1): 25-27.

5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	09.08.2017
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz®) bei Rheumatoider Arthritis – Nutzenbewertung A17-18 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2017-05-01-D-283
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Seit 22.03.2017 ist Tofacitinib (Xeljanz®) zugelassen: „in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. XELJANZ kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).“ [1] Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 01.08.2017 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [2]. Bristol-Myers Squibb möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Tofacitinib Stellung zu nehmen. Das Produkt Abatacept (Orencia®) ist zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen zugelassen [3]. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Tofacitinib auch Bristol-Myers Squibb (BMS).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Zusammenfassung: Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf vier Punkte der Dossierbewertung des IQWiG im Detail eingegangen: 1) Unterscheidung von 4 Patientengruppen (festgelegt durch den	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)) 2) Operationalisierung des Endpunkts „Remission“ 3) Responderanalysen: Validität der klinischen Relevanzschwelle der VAS-Skala für Schmerz 4) Patientenzahl in der Zielpopulation	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 4	**1) Unterscheidung von 4 Patientengruppen (festgelegt durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA))** Anmerkung: Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bezüglich der Gesamtpopulation 4 Gruppen von Patienten anhand günstiger und ungünstiger prognostischer Faktoren und anhand der Vortherapien (Tabelle 2, Seite 4 [2]). BMS begrüßt, dass der G-BA und das IQWiG in seiner Bewertung damit internationalen Standards folgen: Es ist für den Therapieerfolg relevant, ob und welche Vortherapie Patienten bereits erhalten haben, z.B. TNF-α-Inhibitoren [4]. Auch die aktuellen europäischen medizinischen Leitlinien der EULAR [5] unterscheiden in ihrem Behandlungsalgorithmus klar Phase I bis III (siehe Abbildung 1 [5]): Es wird insbesondere die Gabe eines ersten Biologikums „add a bDMARD“ von der Therapiesituation „change the bDMARD“ abgegrenzt. Entsprechend unterteilt die europäische Zulassungsbehörde EMA in ihrer aktuellen Draft Guideline zur rheumatoiden Arthritis	Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in g) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[2] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, h) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, i) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben. MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert. In der Zweitlinientherapie werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht- Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren[2]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ebenfalls in Therapiesituationen DMARD-naive Patienten (frühe Arthritis), unzureichend auf MTX ansprechende Patienten („MTX-irresponsive disease“) sowie auf biologische DMARDs unzureichend ansprechend Patienten („Biologic DMARD irresponsive disease“) [6]. Dass der G-BA und das IQWiG in der Dossierbewertung 4 Patientengruppen a priori betrachten, entspricht damit weitgehend dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis. Im Bewertungsverfahren von Tofacitinib liegt dieser Einteilung der Patientenpopulationen der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gemäß G-BA vom August 2016 zugrunde. **Vorgeschlagene Änderung:** **Keine für dieses Verfahren der Nutzenbewertung. Für andere, parallel laufende Bewertungsverfahren des IQWiGs (z.B. Bewertung des Therapiegebiets Verfahren A16-70) sollten dieselben Patientengruppen a priori unterschieden werden.**	unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der European League Against Rheumatism[3] (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird. Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientenkollektive als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Weiterhin wurde von den Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen, sodass eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe im vorliegenden Fall als gerechtfertigt angesehen wird. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch die Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		haben, umfasst. Die Leitlinie der EULAR[27] empfiehlt den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF-alpha-Inhibitoren. Gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab mit einem von der TNF-alpha-Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt wurde. Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den genannten Gruppen sind neben Zulassungsstatus und Erprobungsgrad ebenso Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprachen oder diese nicht

[27] Smolen JS, *et al*. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vertragen haben, als auch für Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Abatacept und Golimumab sind nur in Kombination mit MTX, demnach nur für Patientenpopulation b2, zugelassen. Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie“ sind explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapie nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Seit Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe ebenso der Einsatz eines TNF-alpha-Inhibitors als zweckmäßig anzusehen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet. Demnach ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ein Wechsel der bDMARD-Therapie unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit zweckmäßig. Die Therapie sollte immer in Abhängigkeit von der Vortherapie gewählt werden und je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. Der JAK-Inhibitor Baricitinib sowie der Interleukin-Inhibitor Sarilumab stehen erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung. Daher werden diese als nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.
IQWiG S. 72-75	**2) Operationalisierung des Endpunkts „Remission“** Anmerkung: Zu den klinischen Kriterien für Remission merkt das IQWiG an [2]: • <u>DAS28-4 CRP < 2,6: nicht eingeschlossen</u> *A. „Nach aktuellen Empfehlungen der ACR/EULAR-Arbeitsgruppe wird die Definition über einen DAS28-Score von < 2,6 als nicht ausreichend plausibel zur Erhebung* *B. der klinischen Remission angesehen. Diese erfasse unter anderem auch Patientinnen und Patienten, die noch eine*	Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da Janus-Kinase-Inhibitoren (darunter auch Tofacitinib) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bedeutsame Restkrankheitsaktivität aufweisen [15]. Dem Vorgehen des pU, DAS28-4 < 2,6 (basierend auf ESR oder CRP) einzuschließen, wird nicht gefolgt.“ (Seite 73 [2]) • <u>SDAI: nicht eingeschlossen</u> *„In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Remission bereits durch den Endpunkt CDAI ≤ 2,8 und die niedrige Krankheitsaktivität durch den DAS28-4 ESR ≤ 3,2 betrachtet und daher der SDAI nicht zusätzlich eingeschlossen. Die Responderraten zur Remission nach SDAI (≤ 3,3) werden aber ergänzend in den Fußnoten der Ergebnistabellen dargestellt, um die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Remissionskriterien zu zeigen […].“* (Seite 74 [2]) • <u>ACR/EULAR-Remission (boolesche Definition): nicht eingeschlossen</u> C. *„In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Remission bereits durch den Endpunkt CDAI ≤ 2,8 berücksichtigt und daher die Remission nach ACR/EULAR (boolesche Definition) nicht zusätzlich eingeschlossen. Die Responderraten zur Remission nach ACR/EULAR (boolesche Definition) werden aber ergänzend in den Fußnoten der Ergebnistabellen dargestellt, um die die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Remissionskriterien zu zeigen […].“* (Seite 75 [2])	Entzündungsparameter mit einschließen, als besser geeignet angesehen. Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI ≤ 2,8 operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten in der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD unter Tofacitinib+MTX oder Adalimumab+MTX bei Einbeziehung der Ergebnisse beider Einzelstudien sowie der Metaanalyse annähend gleich viele Patienten eine Remission (Gesamt-RR: 0,98 [0,69; 1,40]; p-Wert=0,919). In der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs lässt sich in der Studie ORAL STRATEGY ein signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX beobachten (RR: 1,81 [1,07; 3,07]; p-Wert=0,028). Aus der Studie ORAL STANDARD sowie der Metaanalyse beider Studien lässt sich jedoch kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX ableiten (Gesamt-RR: 1,46 [0,96; 2,21]; p-Wert=0,076). Der Endpunkt „Remission“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI), den DAS28-4 ESR bzw. CRP sowie über die boolesche Definition nach ACR-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2.1 DAS28 Aus inhaltlicher Sicht wird die Anerkennung von DAS28 auch als Remissionskriterium unter anderem durch die folgenden Punkte unterstützt: • In einer aktuellen Publikation [7] zu den EULAR Remissionskriterien wird explizit darauf hingewiesen, dass in der wissenschaftlichen Fachwelt keine einheitliche Meinung hinsichtlich der neuen, vorläufigen Remissionskriterien besteht: „[…] several participants felt that, despite the existence of the new preliminary ACR–EULAR remission definition, one should not dismiss DAS and DAS28 remission, while others were of the opinion that the new definition of remission (Boolean or SDAI-based) should be used, to which the 2010 Task Force had already referred to […].” [7] • Die aktuelle EULAR Leitlinie empfiehlt entsprechend weiterhin den DAS28 - auch hinsichtlich Remission: „The preferred instruments to be used when following patients have been defined in previous EULAR activities [22] [111] and comprise composite measures that include joint counts, such as the CDAI, DAS28 and SDAI as well as the ACR/EULAR remission definitions.” [5] • Auch stellen die aktuellen amerikanischen Leitlinien [8] die	EULAR erhoben. Die für den Endpunkt „Remission“ durch die Operationalisierung als CDAI ≤ 2,8 vorhandenen Effekte lassen sich durch keine der weiteren abgebildeten Operationalisierungen der Remission bestätigen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX weder ein positiver, noch ein negativer Effekt. Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR ≤ 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2) zeigt sich unabhängig von der Vortherapie in der Studie ORAL STANDARD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Tofacitinib+MTX und dem Vergleichsarm Adalimumab+MTX. In der Studie ORAL STRATEGY hingegen zeigt sich für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verschiedenen Remissionskriterien in einer Tabelle gleichwertig nebeneinander, was eine Fokussierung des IQWiGs auf CDAI, SDAI und boolesche Definition problematisch erscheinen lässt. Die boolesche Definition wird in diesen Leitlinien überhaupt nicht aufgeführt. • Die EMA gibt ebenfalls kein verbindliches Remissionskriterium für Zulassungsstudien vor, weshalb viele aktuelle Zulassungsverfahren von Biosimilars, z.B. Benepali [9] oder Flixabi [10] weiterhin auf Studien beruhen, die die Effektivität anhand von ACR 20/50/70 und DAS28 untersuchen. **2.2 Ausschluss von SDAI und boole'schem Kriterium** Das IQWiG führt als Grund für die Nicht-Berücksichtigung von Responderanalysen zu SDAI und ACR/EULAR (boolesche Definition) an, dass bereits der CDAI berücksichtigt wurde. Die Ergebnisse werden *„[…] ergänzend in den Fußnoten der Ergebnistabellen dargestellt, um die die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Remissionskriterien zu zeigen […].“* [2] Diese Begründung ist methodisch nicht überzeugend. Eine „ergänzende Darstellung“ kann kaum einen Nachweis einer Konsistenz erbringen. Hierfür wäre eine entsprechende systematische Analyse notwendig. Eine deskriptive Gegenüberstellung der verschiedenen Responsekriterien von Tofacitinib findet sich aktuell publiziert in [11]. Die Autoren stellen fest, dass CDAI- und SDAI-Raten ähnlich	Adalimumab+MTX (RR: 0,74 [0,56; 0,97]; p-Wert=0,028), der sich auch in der Metaanalyse für diese Teilpopulation als statistisch signifikant abbildet (Gesamt-RR: 0,74 [0,58; 0,95]; p-Wert=0,018). Für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs zeigen sich weder in der Studie ORAL STRATEGY noch in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede. Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den DAS28-4 CRP, den SDAI, den CDAI sowie über das Ansprechen nach EULAR (DAS28-4 basiert) erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ weitere Operationalisierungen unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR ≤ 3,2 beobachtete Nachteil bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD für Tofactinib+MTX gegenüber der Vergleichsintervention durch keinen der weiteren Auswertungen (DAS28-4 CRP, SDAI, CDAI) bestätigt; in der Gesamtschau wird daher für die niedrige Krankheitsaktivität weder ein Vorteil, noch ein Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX abgeleitet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(„similar“) waren, trotz eines potentiellen Effekts des Laborwerts C-reaktives Protein (CRP) beim SDAI. Die boole’schen Responsekriterien ergaben ebenfalls ähnliche Werte („similar“), weichen jedoch numerisch ab [11]. **Vorgeschlagene Änderung:** **Solange gemäß dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse keine einheitlichen und verbindlichen Remissionskriterien für klinische Zulassungsstudien etabliert sind, müssen die gängigen Kriterien als relevante Endpunkte anerkannt werden. Konkret ist die Remission im DAS28 auch im Verfahren zu Tofacitinib zu berücksichtigen.** **Die anerkannten Kriterien für Remission SDAI und boole‘sches Kriterium sind formal vollwertig zu berücksichtigen und nicht lediglich ergänzend als Fußnoten darzustellen.**	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
IQWiG S. 76	**3) Responderanalysen: Validität der klinischen Relevanzschwelle der VAS-Skala für Schmerz** Anmerkung: Das IQWiG stellt zur Verwendung der VAS Skala im Patient Global	*Schmerz (VAS)* Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Weder in den

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Assessment of Arthritis fest: *„Der pU liefert ausschließlich Responderanalysen mit einer Veränderung von ≥ 10 mm im Vergleich zu Studienbeginn, um eine klinisch relevante Veränderung des Schmerzes nachzuweisen. Diese Auswertung war nicht a priori geplant. Der pU legt auch keine Studien vor, die zeigen, dass eine Veränderung um 10 mm einer validierten MID entspricht. In der Dossierbewertung von Baricitinib wurde zuletzt beschrieben, dass sich aufgrund der dort vorliegenden Studien keine MID von 10 mm (oder 20 mm) ableiten lässt [19]. Daher wird der Endpunkt Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von Schmerz (VAS) ≥ 10 mm nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.*“ (Seite 76 [2]) Die Ablehnung des vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) verwendeten minimalen klinisch relevanten Unterschieds (MID) ist nicht nachvollziehbar: Die VAS Schmerz Skala wird von der EMA als geeignetes Erhebungsinstrument für Studien zum Krankheitsbild rheumatoide Arthritis erachtet [6] und damit grundsätzlich anerkannt. Der pU verweist auf geeignete Veröffentlichungen zur VAS (Seite 76 [2]), aus denen sich die vom pU verwendete MID bzw. eher eine Überschätzung zuungunsten von Tofacitinib ergibt. Zudem wird der Wert von 10 mm als MID bei der Schmerz VAS für Arthritispatienten explizit in der Literatur genannt [12, 13]. Die verbreitete Akzeptanz einer MID von 10 mm zeigt sich auch in	beiden Studien, noch in der Metaanalyse der beiden Studien zeigt sich unabhängig von der Vortherapie für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX. Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Verwendung in anderen Studien. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für Apremilast ist in der Indikation Psoriasis-Arthritis folgende MID in der Schmerz VAS verwendet worden: „Für die Beurteilung der Schmerzen des Patienten wird eine MCID von 10 mm oder eine größere Veränderung (Reduktion) verglichen zum Ausgangswert angenommen (Dworkin et al., 2008).“ [14] **Vorgeschlagene Änderungen:** **Die unter Verwendung einer MID von ≥ 10mm vorgelegten Responderanalysen zum Schmerzempfinden sollten bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.**	
IQWiG S. 85-89	**4) Patientenzahl in der Zielpopulation** Anmerkung: Das IQWiG weist mehrere Punkte als Unklarheiten bzw. Unsicherheiten bei der Ableitung der Zielpopulation aus. Zusammenfassend wird vom IQWiG festgestellt: *„Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in Bezug auf die Untergrenze in einer plausiblen*	Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf den Beschluss des G-BA zu Baricitinib im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017[28] stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen

[28] Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Größenordnung. Die Obergrenze stellt insbesondere aufgrund der fehlenden Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis tendenziell eine Überschätzung dar.“ (Seite 88 [2]) Für die einzelnen Patientenpopulationen werden insbesondere für Fragestellung 2 (ungünstige Prognosefaktoren, unzureichendes Ansprechen auf 1 klassisches DMARD) und Fragestellung 3 (unzureichendes Ansprechen auf mehrere DMARDs) Spannen angegeben, die deutlich von den Spannen in der Dossierbewertung von Baricitinib abweichen [15]. Dort lautete die zusammenfassende Bewertung des IQWiGs zu den Patientenzahlen: „*Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Aufgrund der aufgeführten Punkte sind die Angaben für die einzelnen Fragestellungen teilweise nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten versehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.*“ [15] Die Ableitung der Patientenzahlen der GKV-Zielpopulation ist grundsätzlich infolge verschiedener Annahmen mit Unsicherheiten verbunden. Auch verschiedene unabhängig durchgeführte Ableitungen - wie hier für Tofacitinib und Baricitinib [2, 15] - können in Kombination dazu beitragen, eine insgesamt verlässlichere	Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Angabe zu erreichen. **Vorgeschlagene Änderung:** **Für die beiden inhaltlich und zeitlich nahe zusammenliegenden Verfahren zu Tofacitinib und Baricitinib sollte unter Berücksichtigung der jeweiligen Unsicherheiten eine einheitliche Angabe der Zielpopulation durch den G-BA erfolgen.**	

Literaturverzeichnis

1. Pfizer. Fachinformation Xeljanz(R) 5 mg Filmtabletten [online]. 03.2017. [Aufgerufen am 03.08.2017]. URL: https://www.pfizer.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/016033_freigabe.pdf.

2. IQWiG. Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Aufgerufen am 01.08.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-18_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

3. European Medicines Agency (EMA). Fachinformation Abatacept [online]. 2007-2017. [Aufgerufen am 18.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf.

4. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2011 Mar;15(14):1-278.Epub 2011/03/29.

5. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the rheumatic diseases. 2017 Jun;76(6):960-77.Epub 2017/03/08.

6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis-Draft [online]. 2015. [Aufgerufen am 05.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187583.pdf.

7. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Annals of the rheumatic diseases. 2016 Jan;75(1):3-15.Epub 2015/05/15.

8. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Jan;68(1):1-25.Epub 2015/11/08.

9. European medicines Agency(EMA). Benepali -Assessment report [online]. 2015. [Aufgerufen am 05.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004007/WC500200380.pdf.

10. European Medicines Agency (EMA). Flixabi - CHMP assessment report [online]. 2016. [Aufgerufen am 05.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004020/WC500208358.pdf.

11. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, Zwillich SH, Krishnaswami S, Mebus C. Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. Arthritis Rheumatol. 2017 Apr;69(4):728-34.

12. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis. Arthritis Care & Research. 2011;63(S11):S64-S85.

13. Strand V, Boers M, Idzerda L, Kirwan JR, Kvien TK, Tugwell PS, et al. It's good to feel better but it's better to feel good and even better to feel good as soon as possible for as long as possible. Response criteria and the importance of change at OMERACT 10. The Journal of rheumatology. 2011 Aug;38(8):1720-7.Epub 2011/08/03.

14. Celgene GmbH. Apremilast (Otezla®) - Modul 4B (Psoriasis-Arthritis) [online]. 2015. [Aufgerufen am 11.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-792/2015-02-13_Modul4B_Apremilast.pdf.

15. IQWiG. Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Aufgerufen am 05.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1847/2017-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Baricitinib_D-279.pdf.

5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	16. August 2017
Stellungnahme zu	Tofacitinib/ Xeljanz® Vorgangsnummer 2017-05-01-D-283
Stellungnahme von	*AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG* Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tofacitinib (Xeljanz®) veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/287/#tab/nutzenbewertung). Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist. Das Indikationsgebiet umfasst vier Fragestellungen: (1) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen (2) Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(3) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen (4) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für Fragestellung (1) alternative klassische DMARDs, sofern geeignet, für Fragestellung (2) und (3) bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit, und für Fragestellung (4) Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie fest.	
Patientenrelevanz von Disease Activity Score (DAS28) <u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-18, S.73: „Der pU hat zudem – neben anderen Operationalisierungen – Remission anhand des DAS28-4 (< 2,6) erfasst. Nach aktuellen Empfehlungen der ACR/EULAR-Arbeitsgruppe wird die Definition	*Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)* Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
über einen DAS28-Score von < 2,6 als *nicht ausreichend plausibel* zur Erhebung der klinischen Remission angesehen. Diese erfasse unter anderem auch Patientinnen und Patienten, die noch eine bedeutsame Restkrankheitsaktivität aufweisen [15]. *Dem Vorgehen des pU, DAS28-4 < 2,6 (basierend auf ESR oder CRP) einzuschließen, wird nicht gefolgt*." D. Anmerkung: Der DAS28 ist das gängigste Instrument in der Praxis und ein häufig eingesetztes Kriterium für das Erreichen von Remission oder niedriger Krankheitsaktivität. So hat sich der DAS28 in der Praxis als Aktivitätsparameter weitestgehend durchgesetzt und sollte, wie bereits in dem IQWiG-Projekt A10-01, auch in der vorliegenden Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. Klinische Remission liegt vor, wenn ein Punktwert von DAS28 < 2,6 erreicht wird, niedrige Krankheitsaktivität bei DAS < 3,2 (1).	auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR ≤ 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2) zeigt sich unabhängig von der Vortherapie in der Studie ORAL STANDARD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Tofacitinib+MTX und dem Vergleichsarm Adalimumab+MTX. In der Studie ORAL STRATEGY hingegen zeigt sich für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (RR: 0,74 [0,56; 0,97]; p-Wert=0,028), der sich auch in der Metaanalyse für diese Teilpopulation als statistisch signifikant abbildet (Gesamt-RR: 0,74 [0,58; 0,95]; p-Wert=0,018). Für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs zeigen sich weder in der Studie ORAL STRATEGY noch in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede.
Patientenrelevanz des Clinical Disease Activity Index (CDAI) Originalwortlaut: Dossierbewertung A17-18, S.73f.: „*CDAI ≤ 10: nicht eingeschlossen* (…).Der pU schließt außerdem den Anteil an Patientinnen und Patienten mit CDAI ≤ 10 in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. Da die niedrige Krankheitsaktivität,	*Remission (CDAI ≤ 2,8)* Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die durch den CDAI ≤ 10 angezeigt wird, bereits in der Operationalisierung DAS28-4 ESR ≤ 3,2 in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird, wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit CDAI ≤ 10 nicht zusätzlich eingeschlossen." <u>Anmerkung:</u> Des Weiteren sind wir der Ansicht, dass es sinnvoll ist, die klinische Remission und das Erreichen von niedriger Krankheitsaktivität zusätzlich ohne die Messung eines Surrogatmarkers der Akut-Phase-Proteine (CRP) zu bestimmen. Es handelt sich hierbei um einen Laborwert, der einen Surrogatparameter darstellt und der von einigen bDMARDs und tsDMARDs unabhängig von der Krankheitsaktivität gesenkt werden kann. Um die Problematik der Verzerrung durch einen Surrogatparamter zu lösen, schlägt AbbVie vor, die klinische Remission zusätzlich mit dem CDAI und somit ohne die Messung des Surrogatmarkers CRP zu bestimmen. Klinische Remission liegt vor, wenn ein Punktwert von CDAI ≤ 2,8 erreicht wird, niedrige Krankheitsaktivität bei CDAI ≤ 10 (1). Auch im Berichtsplan zum IQWiG-Projekt A16-70 wurde der CDAI als primärer Endpunkt für die Remission eingeschlossen (2). Um ein vollständiges Bild des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur ZVT zu bekommen, wäre es sinnvoll, ebenso den CDAI einzubeziehen.	Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da Janus-Kinase-Inhibitoren (darunter auch Tofacitinib) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, als besser geeignet angesehen. Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI ≤ 2,8 operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten in der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD unter Tofacitinib+MTX oder Adalimumab+MTX bei Einbeziehung der Ergebnisse beider Einzelstudien sowie der Metaanalyse annähend gleich viele Patienten eine Remission (Gesamt-RR: 0,98 [0,69; 1,40]; p-Wert=0,919). In der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs lässt sich in der Studie ORAL STRATEGY ein signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX beobachten (RR: 1,81 [1,07; 3,07]; p-Wert=0,028). Aus der Studie ORAL STANDARD sowie der Metaanalyse beider Studien lässt sich jedoch kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX ableiten (Gesamt-RR: 1,46 [0,96; 2,21]; p-Wert=0,076). Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität" wurde in beiden Studien darüber hinaus über den DAS28-4 CRP, den SDAI, den CDAI sowie über das Ansprechen nach EULAR (DAS28-4 basiert) erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität" weitere

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Operationalisierungen unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR ≤ 3,2 beobachtete Nachteil bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD für Tofactinib+MTX gegenüber der Vergleichsintervention durch keinen der weiteren Auswertungen (DAS28-4 CRP, SDAI, CDAI) bestätigt; in der Gesamtschau wird daher für die niedrige Krankheitsaktivität weder ein Vorteil, noch ein Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX abgeleitet.
Einbezug aller patientenrelevanter Endpunkte Originalwortlaut: Dossierbewertung A17-18, S.74: „In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Remission bereits durch den Endpunkt CDAI ≤ 2,8 und die niedrige Krankheitsaktivität durch den DAS28-4 ESR ≤ 3,2 betrachtet und daher der SDAI *nicht zusätzlich eingeschlossen*.“ Anmerkung: AbbVie ist der Ansicht, dass alle patientenrelevanten Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten, auch wenn beispielsweise die Remission bereits durch einen anderen Endpunkt abgebildet wird. Durch einen Einbezug aller Endpunkte kann ein umfassendes Bild zum Wirkstoff Tofacitinib dargestellt werden.	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der Endpunkt „Remission“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI), den DAS28-4 ESR bzw. CRP sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Die für den Endpunkt „Remission“ durch die Operationalisierung als CDAI ≤ 2,8 vorhandenen Effekte lassen sich durch keine der weiteren abgebildeten Operationalisierungen der Remission bestätigen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX weder ein positiver, noch ein negativer Effekt. Für den Endpunkt „Niedrige Krankheitsaktivität“ wird auf den letzten Punkt verwiesen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einbezug von Zeit-bis-zum-Ereignis-Analysen Originalwortlaut: Dossierbewertung A17-18, S.75: „Auch für diesen Endpunkt legt der pU 2 verschiedenen Auswertungen – Responderraten und *Zeit-bis-zum-Ereignis-Analysen* – vor. Analog zum beschriebenen Vorgehen zum DAS28-4 ESR werden die *Responderraten herangezogen, das es sich hierbei grundsätzlich um die präspezifizierte Auswertungsstrategie* handelt.“ Anmerkung: Neben der präspezifizierten Auswertungsstrategie sollten auch die Zeit-bis-zum-Ereignis-Analysen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Auch die Zeit bis ein Ereignis eintritt ist für den Patienten relevant und gibt ein umfassenderes Bild von Tofacitinib bezüglich des jeweiligen Endpunktes.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
Repräsentativität der Kerndokumentation Originalwortlaut: Dossierbewertung A17-18, S.88: „Der pU entnimmt mehrere Werte zur Errechnung der Zielpopulation aus der Kerndokumentation [37,38]. In einer im Jahr 2014	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen; Aus dem Einwand ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung. Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erschienenen Publikation von Zink [32] wird auf eine Überprüfung der Repräsentativität der Daten der Kerndokumentation anhand von Daten der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Bayern verwiesen u. a. mit dem Ergebnis, dass in der Kerndokumentation etwas schwerer und länger Erkrankte erfasst wurden als im Datensatz der KV Bayern. Albrecht et al. [38] bewerten die ***Kerndokumentation ebenfalls als nicht repräsentativ*** für den bundesweiten Versorgungsstatus aller Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis. Es ist insgesamt von einer Unsicherheit der Daten auszugehen, nicht zuletzt, da der pU lediglich ein Datenjahr (2015) betrachtet.“ Anmerkung: Zur Berechnung der Patientenzahlen stellt die Kerndokumentation eine der wichtigen und bestverfügbaren Quellen in der Rheumatologie dar. AbbVie möchte an dieser Stelle die Internetseite des DGRh zitieren: „Die Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren ist das allgemein akzeptierte und breit angewandte Instrument in der deutschen Rheumatologie, das es erlaubt, die Versorgungsleistung der rheumatologischen Zentren und Schwerpunktpraxen zu messen, Entwicklungen im Versorgungsgeschehen zu erkennen und Defizite zu beschreiben“ (3). Anhand der Entwicklungen im Versorgungsgeschehen können Patientenzahlen abgeleitet werden. Zudem nutzt auch das IQWiG auf Seite 87 der Dossierbewertung die Kerndokumentation zur Ableitung der Patientenzahlen.	Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf den Beschluss des G-BA zu Baricitinib im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017[29] stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.

[29] Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anteil Patienten mit hoher Krankheitsaktivität Originalwortlaut: Dossierbewertung A17-18, S.88: „In Schritt 4 nutzt der pU das Vorliegen von Gelenkerosionen sowie weitere Faktoren zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren. Das Vorgehen des pU ist insgesamt nachvollziehbar und der Anteil von *18,66 % der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren* in der Größenordnung plausibel. *Unsicherheiten ergeben sich jedoch dadurch*, dass im Vergleich mit den vom G-BA genannten ungünstigen Prognosefaktoren unklar ist, ob es sich bei dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Gelenkerosionen um ein frühes Auftreten der Gelenkerosionen handelt. *Für den Parameter Krankheitsaktivität ist zudem lediglich der DAS28-Score verwendet worden*.“ Anmerkung: Würden neben dem DAS28-Score noch weitere Parameter zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit hoher Krankheitsaktivität verwendet werden, läge der Anteil an Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren eher höher als vom pU angegeben (81,34%). Dies resultiert daraus, dass zur Bestimmung der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren anhand einer hohen Krankheitsaktivität nur der DAS28-Score herangezogen wurde und es noch weitere Parameter, z. B. geschwollene Gelenke, gibt, die nicht herangezogen wurden. Dies	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wurde vom IQWIG ebenso bereits angemerkt (siehe Dossierbewertung). Daten aus dem RABBIT-Register zeigen z. B., dass ungefähr 35% von den Patienten mit einem csDMARD-Versagen, die keine hohe Krankheitsaktivität nach DAS28-Score haben, trotzdem mehr als 4 geschwollene Gelenke haben (4). Diese Patienten haben somit ebenso eine hohe Krankheitsaktivität und ungünstige Prognosefaktoren und werden beim ausschließlichen Heranziehen vom DAS28-Score nicht berücksichtigt. Auch weitere ungünstige Prognosefaktoren (BSG<50mm/h, Erosionen, FFbH<70) sind in der Auswertung des RABBIT-Registers bei Patienten ohne hoher Krankheitsaktivität nach DAS28-Score vorhanden. Daher ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren eher am oberen Ende oder sogar höher als vom pU angegeben einzuschätzen ist. Insgesamt wird somit die Anzahl an Patienten in Subpopulation 1 etwas überschätzt und die Anzahl an Patienten in Subpopulation 2 etwas unterschätzt und sollte unserer Auffassung nach entsprechend angepasst werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine	Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis care & research. 2012;64(5):640-7.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis2017 14.07.2017; Berichtsplan A16-70.

3. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Die Kerndokumentation der Rheumazentren 2017 [Available from: http://dgrh.de/kerndokumentation.html.

4. Albrecht K, Richter A, Meissner Y, Huscher D, Baganz L, Thiele K, et al. Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? Zeitschrift für Rheumatologie. 2017;76(5):434-42.

5.4 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	16. August 2017
Stellungnahme zu	Tofacitinib/Xeljanz®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund der Stellungnahme Derzeit untersucht GSK die Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen Antikörpers GSK3196165 in Kombination mit Methotrexat in einer Phase2b Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02504671) bei Patienten mit aktiver, moderater bis schwerer rheumatoider Arthritis, welche auf eine Behandlung Methotrexat nicht adäquat angesprochen haben ([1]GSK, 2015). Der Wirkansatz von GSK319165 richtet sich gegen den Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) und unterscheidet sich somit von den bislang verfügbaren therapeutischen Ansätzen. Die Auswirkung der Hemmung von GM-CSF auf eine Reihe exploratorischer Biomarker wird aktuell in einer mechanistischen Phase 2a Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02799472) bei Patienten mit Therapieversagen auf klassische und biologische DMARDS untersucht ([2]GSK, 2016).	
Einbindung medizinisch-fachlicher Berater Für die IQWIG-Bewertung von Tofacitinib wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vorgenommen. GSK begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und unterstützt, dass dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren **regelhaft** durchgeführt wird.	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen Für die IQWIG-Bewertung von Tofacitinib wurde eine Beratung durch Betroffene durch die Einbindung der Patientenorganisation, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V., vorgenommen. GSK begrüßt die Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen und unterstützt, dass dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren **regelhaft** durchgeführt wird	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.
Berücksichtigung von Patientenpräferenzstudien Der pharmazeutische Unternehmer (Pfizer Pharma GmbH) hat in Modul 1 des Nutzendossiers zu Tofacitinib ([3]Pfizer Pharma GmbH, 2017) Bezug auf eine große, in Deutschland durchgeführte, Patientenpräferenzstudie ([4]Alten, et al., 2016) genommen, an der 1.588 Patienten mit rheumatoider Arthritis beteiligt waren. Allerdings hat das IQWIG in der vorliegenden Nutzenbewertung die Schlussfolgerung des pharmazeutischen Unternehmers nicht kommentiert, obwohl es sich in seinem Arbeitspapier GA10-03 zur Conjoint-Analyse ([5]IQWiG, 2014) für die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen ausspricht. Hier schreibt das IQWIG: *„[…] Da Patienten sozusagen die „Endverbraucher“ von Gesundheitstechnologien und -leistungen sind, ist eine Berücksichtigung von Patientenpräferenzen innerhalb von Health Technology Assessments (HTA) selbst sowie auch innerhalb von HTA-basierten Entscheidungsprozessen (beispielsweise*	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen; Aus dem Einwand ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erstattungsentscheidungen) von großer Bedeutung […].“ GSK unterstützt ebenfalls die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen bei der Bewertung von Arzneimitteln. Allerdings spricht sich GSK dafür aus, dass Patientenpräferenzstudien die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen eines Nutzendossiers eingereicht werden, auch in der Nutzenbewertung Erwähnung finden, auch wenn der pharmazeutische Unternehmer daraus keinen expliziten Zusatznutzen ableitet.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine	Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. GSK, GlaxoSmithKline. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK3196165 Plus Methotrexate in Subjects With Active Moderate-Severe Rheumatoid Arthritis (NCT02504671) 2015 16.08.2017. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504671?term=NCT02504671&rank=1.

2. GSK, GlaxoSmithKline. Mechanistic Study of GSK3196165 Plus Methotrexate (MTX) in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis (NCT02799472) 2016 16.08.2017. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799472?term=NCT02799472&rank=1.

3. Pfizer Pharma GmbH. Value Dossier Tofacitinib - Modul 2 2017 08.08.2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1892/2017-04-21_Modul2_Tofacitinib.pdf.

4. Alten R; Krüger K; Rellecke J; Schiffner-Rohe J; Behmer O; Schiffhorst G, et al. examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. Patient preference and adherence. 2016; 10: 2217.

5. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Conjoint-Analyse (CA) Patientepräferenzen 2014 10.08.2017. Available from: https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/patientenpraferenzen-mithilfe-von-conjoint-analysis-ermitteln.6227.html.

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	14.08.2017
Stellungnahme zu	Tofacitinib
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

	<u>Anmerkungen der Roche Pharma AG</u> In der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Tofacitinib in der Indikation rheumatoide Arthritis werden Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit einem klassischen DMARD betrachtet. Das IQWiG berücksichtigt die randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Phase III Studie ORAL STANDARD, in der Tofacitinib in Kombination mit MTX, mit Adalimumab in Kombination mit MTX verglichen wird. Die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation dieser Studie umfasst 81 Patienten im Interventionsarm und 76 Patienten im Vergleichsarm [1]. **Anmerkung 1:** Für den in der Endpunktdomäne Nebenwirkungen erfassten Endpunkt schwerwiegende UE (SUE) liegt laut IQWIG eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Während für Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden festgelegt wurde, liegt für Patientinnen und Patienten > 65 Jahre kein Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX vor. Die Roche Pharma AG möchte dies folgendermaßen kommentieren: Die betrachtete Subgruppen stratifiziert nach Alter (≤ 65 Jahre und > 65 Jahre) weisen sehr kleine Populationen auf. Aus diesem Grund ist eine Trennung der Schadensbeurteilung wie sie in der vorliegenden Nutzenbewertung vorgenommen wurde nicht	Zu Anmerkung 1: *SUE* Für den Endpunkt SUE zeigt sich, in Abhängigkeit von der Vortherapie, für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Studie ORAL STANDARD (15,7 % vs. 5,1 %; RR 3,05 [1,04; 8,97]; p=0,030). Die Studie ORAL STRATEGY sowie die Metaanalyse beider Studien bestätigen die negativen Effekte von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für diese Teilpopulation nicht; Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mehrere cDMARDs zeigt sich weder für die beiden Einzelstudien, noch für die Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt. Des Weiteren ergibt sich für den Endpunkt SUE für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD für die Studie ORAL STANDARD eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten unter 65 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil. Diese Effektmodifikation ist jedoch nicht konsistent zwischen den beiden Studien. Die metaanalytische Auswertung der beiden Studien ergab ebenfalls keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, so dass diese in der Gesamtschau als nicht relevant eingestuft wird. […] In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich auch hier insgesamt kein höherer Schaden von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.

	nachvollziehbar **Anmerkung 2:** In der durch das IQWIG berücksichtigten Studie, ORAL STANDARD, wurde der Endpunkt DAS28-4 eingeschlossen. Dieser wurde sowohl mit dem DAS28-4(ESR) als auch mit dem DAS28-4 (CRP) operationalisiert. In der vorliegenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Tofacitinib wurde jedoch keine Bewertung des DAS28-4(CRP) vorgenommen. Es erfolge lediglich eine Betrachtung des DAS28-4 (ESR) [1]. Die Roche Pharma AG möchte dies folgendermaßen kommentieren: Im Modul 4A des Nutzenbewertungsdossiers sind in der Auflistung der Endpunkte sowohl der DAS28-4(CRP) als auch der DAS28-4(ESR) aufgeführt [2]. Da beide Endpunkte gleichwertig zu betrachten sind ist die Nichtbewertung des DAS28-4(CRP) nicht nachvollziehbar.	Zu Anmerkung 2: *Remission (CDAI ≤ 2,8)* Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da Janus-Kinase-Inhibitoren (darunter auch Tofacitinib) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, als besser geeignet angesehen. Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI ≤ 2,8 operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten in der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD unter Tofacitinib+MTX oder Adalimumab+MTX bei Einbeziehung der Ergebnisse beider Einzelstudien sowie der Metaanalyse annähend gleich viele Patienten eine Remission (Gesamt-RR: 0,98 [0,69; 1,40]; p-Wert=0,919). In der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs lässt sich in der Studie ORAL STRATEGY ein signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX beobachten (RR: 1,81 [1,07; 3,07]; p-Wert=0,028). Aus der Studie ORAL STANDARD sowie der Metaanalyse beider Studien lässt sich jedoch kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber

		Adalimumab+MTX ableiten (Gesamt-RR: 1,46 [0,96; 2,21]; p-Wert=0,076). Der Endpunkt „Remission“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI), den DAS28-4 ESR bzw. CRP sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Die für den Endpunkt „Remission“ durch die Operationalisierung als CDAI ≤ 2,8 vorhandenen Effekte lassen sich durch keine der weiteren abgebildeten Operationalisierungen der Remission bestätigen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX weder ein positiver, noch ein negativer Effekt. *Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)* Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR ≤ 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2) zeigt sich unabhängig von der Vortherapie in der Studie ORAL STANDARD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Tofacitinib+MTX und dem Vergleichsarm Adalimumab+MTX. In der Studie ORAL STRATEGY hingegen zeigt sich für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber

		Adalimumab+MTX (RR: 0,74 [0,56; 0,97]; p-Wert=0,028), der sich auch in der Metaanalyse für diese Teilpopulation als statistisch signifikant abbildet (Gesamt-RR: 0,74 [0,58; 0,95]; p-Wert=0,018). Für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs zeigen sich weder in der Studie ORAL STRATEGY noch in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede. Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den DAS28-4 CRP, den SDAI, den CDAI sowie über das Ansprechen nach EULAR (DAS28-4 basiert) erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ weitere Operationalisierungen unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR ≤ 3,2 beobachtete Nachteil bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD für Tofactinib+MTX gegenüber der Vergleichsintervention durch keinen der weiteren Auswertungen (DAS28-4 CRP, SDAI, CDAI) bestätigt; in der Gesamtschau wird daher für die niedrige Krankheitsaktivität weder ein Vorteil, noch ein Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX abgeleitet.

Referenzen

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im, G. *Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 525. Auftrag: A17-18. Version 1.0*. 2017.
2. Pfizer Pharma Gmb, H. *Tofacitinib (Xeljanz®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4A: Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere csDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen*. 2017.

5.6 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	08.08.2017
Stellungnahme zu	Tofacitinib / XELJANZ®
Stellungnahme von	*Lilly Deutschland GmbH* *Werner-Reimers-Str. 2-4* *61352 Bad Homburg*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 1. August 2017 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Tofacitinib (XELJANZ®) [1]. Der Wirkstoff wurde für die Indikation der rheumatoiden Arthritis bewertet. Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly) nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Baricitinib, das in der EU im Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen ist, Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4 ff.	**Aufteilung der Patienten im Anwendungsgebiet in separate Patientengruppen** Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [2]. Für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hat der G-BA das obige Anwendungsgebiet in insgesamt 4 Patientengruppen unterteilt. Von den 4 Patientengruppen wurde für folgende 2 Patientengruppen die identische zVT (i.e., biologische DMARD in Kombination mit MTX) festgelegt [1]: • Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprachen. • Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen.	Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[2] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben. MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert. In der Zweitlinientherapie werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht- Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren[2]

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Notwendigkeit der separaten Betrachtung beider Populationen ergibt sich weder aus medizinischen Gründen, noch vor dem Hintergrund der festgelegten zVT. Die Patienten kommen gemäß S1-Leitlinie für eine erstmalige Therapie mit bDMARDs in Frage. Die Festlegung der zVT durch den G-BA richtet sich nach der nationalen S1-Leitlinie zur medikamentösen Behandlung der RA bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, für die eine Therapieeskalation mit bDMARD angezeigt ist, um langfristige Folgeschäden zu vermeiden und das Therapieziel einer Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität zu erreichen. Die Leitlinie gibt also eine Entscheidungshilfe hinsichtlich des Beginns einer erstmaligen Therapie mit bDMARDs für die ärztliche Praxis [3]. Diese Entscheidungshilfe ist hierbei aber nicht als biologisch-medizinische Rationale heranzuziehen, um eine artifizielle Aufteilung der Patientenpopulation in die beiden anfangs genannten Patientengruppen zu rechtfertigen, um in diesen eine jeweils separate (Zusatz-) Nutzenbewertung vorzunehmen, zumal die zVT für beide Patientengruppen identisch sind. Die Patienten weisen weiterhin ein hohes Risiko für einen Krankheitsprogress auf. Dabei ist eine Vorbehandlung mit mehreren cDMARDs gemäß der EULAR-Empfehlungen als ein ungünstiger Prognosefaktor zu sehen, sodass sich die Patienten lediglich in der Anzahl der cDMARDs in der Vortherapie unterschieden. Eine potentielle Effektmodifikation durch die Anzahl der Vorbehandlungen kann	unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der European League Against Rheumatism[3] (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird. Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durch eine Subgruppenanalyse untersucht werden, eine Notwendigkeit für eine artifizielle Aufteilung der Patientengruppen ist nicht gegeben.	cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientenkollektive als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Weiterhin wurde von den Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen, sodass eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe im vorliegenden Fall als gerechtfertigt angesehen wird. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch die Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		haben, umfasst. Die Leitlinie der EULAR[30] empfiehlt den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF-alpha-Inhibitoren. Gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab mit einem von der TNF-alpha-Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt wurde. Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den genannten Gruppen sind neben Zulassungsstatus und Erprobungsgrad ebenso Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprachen oder diese nicht

[30] Smolen JS, *et al*. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vertragen haben, als auch für Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Abatacept und Golimumab sind nur in Kombination mit MTX, demnach nur für Patientenpopulation b2, zugelassen. Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie“ sind explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapie nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Seit Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe ebenso der Einsatz eines TNF-alpha-Inhibitors als zweckmäßig anzusehen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet. Demnach ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ein Wechsel der bDMARD-Therapie unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit zweckmäßig. Die Therapie sollte immer in Abhängigkeit von der Vortherapie gewählt werden und je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. Der JAK-Inhibitor Baricitinib sowie der Interleukin-Inhibitor Sarilumab stehen erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung. Daher werden diese als nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.
S. 76	**Nicht-Berücksichtigung des Endpunkts Verbesserung von Schmerz (VAS) ≥ 10 mm** Im Bericht des IQWiG wird der Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von Schmerz (VAS) ≥ 10 mm nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, mit der Begründung, dass der pU keine Studien vorlegt, die eine MID von 10 mm unterstützen. Zudem wird im IQWiG-Bericht auf die Dossier-Bewertung von Baricitinib verwiesen, in welcher sich aufgrund der dort vorliegenden Studien ebenfalls keine MID von 10 mm (oder 20 mm) ableiten lässt. Die im IQWiG-Bericht aufgestellte Annahme des	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Weder in den beiden Studien, noch in der Metaanalyse der beiden Studien zeigt sich unabhängig von der Vortherapie für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fehlens einer MID für Schmerzen steht im Widerspruch zur Literatur, welche eine MID von 10 mm in der Indikation der rheumatoiden Arthritis als etabliert beschreibt [4-6]. Daher sind nach Auffassung von Lilly Responderanalysen zu Schmerzen unter der Verwendung einer MID von 10 mm wissenschaftlich gerechtfertigt und entsprechend für die (Zusatz-) Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	im Vergleich zu Adalimumab+MTX.
S. 88	**Repräsentativität der Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums** Die Kerndokumentation besteht aus einer konsekutiven Kohorte mit jährlich ca. 17.000 Patientin mit gesicherter Diagnose einer rheumatoiden Arthritis aus 15 Zentren. Im IQWiG-Bericht wird angemerkt, dass die epidemiologischen Daten in der Kerndokumentation als nicht repräsentativ für den bundesweiten Versorgungsstatus aller Patienten mit RA zu bewerten sind. Dies führt gemäß des IQWiG-Berichts zu einer erhöhten Datenunsicherheit. Nach Auffassung von Lilly ist die Kerndokumentation für die Ableitung der Größe der Zielpopulationen geeignet, da sie den aktuellen rheumatologischen Versorgungssektor und somit das aktuelle DMARD-Verordnungsspektrum abbildet, sowie Aufschluss	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf den Beschluss des G-BA zu Baricitinib im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017[31] stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen

[31] Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	über die Verteilung medizinischer Parameter und damit Risikofaktoren gibt. Albrecht et al. (2016) bewerten die Kerndokumentation aufgrund der sehr hohen Patientenzahl und konstanten Teilnahme von an Kliniken tätigen sowie niedergelassenen Rheumatologen als repräsentativ, um Trends in der Versorgung der rheumatologisch betreuten RA-Patienten über viele Jahre abzubilden [7].	Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
bDMARD	*Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug* Biologisches Basistherapeutikum
cDMARD	*Conventional Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug* Konventionelles Basistherapeutikum
DMARD	*Disease Modifying Antirheumatic Drug* Krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente, auch „Basistherapeutika
EU	Europäische Union
EULAR	*European League Against Rheumatism* Europäische Rheumatologie-Gesellschaft
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	*Minimal Important Difference*
MTX	Methotrexat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RA	Rheumatoide Arthritis
SGB	Sozialgesetzbuch
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, 2017; IQWiG-Bericht Nr. 525.
2. PFIZER PHARMA GmbH, Fachinformation XELJANZ® 5 mg Filmtabletten. 2017.
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(3):492-509.
4. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2007;9:105-121.
5. Wells G, Li T, Maxwell L, MacLean R, Tugwell P. Determining the minimal clinically important differences in activity, fatigue, and sleep quality in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2007;34(2):280-289.
6. Strand V, Boers M, Idzerda L, Kirwan JR, Kvien TK, Tugwell PS, et al. It's Good to Feel Better But It's Better To Feel Good and Even Better to Feel Good as Soon as Possible for as Long as Possible. Response Criteria and the Importance of Change at OMERACT 10. The Journal of rheumatology. 2011;38:1720-1727.
7. Albrecht K, Huscher D, Eidner T, Kleinert S, Spathling-Mestekemper S, Bischoff S, et al. Versorgung der rheumatoiden Arthritis 2014 - Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation. Z Rheumatol. 2016.

5.7 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	18.08.2017
Stellungnahme zu	Tofacitinib / Xeljanz®
Stellungnahme von	*Sanofi-Aventis Deutschland GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Hersteller und Vertreiber des Wirkstoffs Leflunomid (Arava®) ist die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH durch die die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Tofacitinib (Xeljanz®) betroffen und möchte deshalb zu nachfolgenden Aspekten der Nutzenbewertung, veröffentlicht am 01. August 2017, Stellung nehmen (siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten).	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten 72 bis 74	**1) Berücksichtigung von Endpunkten** **Beschreibung:** In der zur Stellungnahme stehenden Nutzenbewertung von Tofacitinib bei rheumatoider Arthritis (IQWiG-Berichte – Nr. 525) lehnt das IQWiG in Abschnitt 2.9.2.4.3 im Unterpunkt „Berücksichtigte Endpunkte“ die Einbeziehung der Endpunkte *DAS28-4 CRP bzw. DAS28-4 ESR < 2,6* (Remissionskritierum) und *Clinical Disease Activity Index (CDAI) ≤ 10* in die vorliegende Nutzenbewertung ab. Im Falle des DAS28-4 CRP/DAS28-4 ESR-bezogenen Endpunktes wird dies mit der diesbezüglichen aktuellen Empfehlungslage einer internationalen Task Force begründet, die dieses Kriterium als nicht ausreichend plausibel zur Erhebung der klinischen Remission ansieht. Im Falles des CDAI wird in der Begründung auf dessen Operationalisierung hinsichtlich des Erreichens einer niedrigen Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) abgestellt und darauf verwiesen, dass der Anteil an Patienten, die eine niedrige Krankheitsaktivität erreichen, bereits über die entsprechende Operationalisierung des DAS28-4 ESR (≤ 3,2) abgebildet und somit bereits in die Nutzenbewertung eingeflossen sei. Daher wäre eine zusätzliche	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). *Remission (CDAI ≤ 2,8)* Eine Remission – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – wird als patientenrelevant betrachtet. Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur Krankheitsaktivität, die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden, zusammensetzt. In die Berechnung des CDAI fließen Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Da Janus-Kinase-Inhibitoren (darunter auch Tofacitinib) verstärkt auf die Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, wird die Erhebung von

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berücksichtigung des entsprechenden CDAI-Kriteriums verzichtbar.	Effekten über den CDAI gegenüber Konstrukten, die Entzündungsparameter mit einschließen, als besser geeignet angesehen. Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI ≤ 2,8 operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten in der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD unter Tofacitinib+MTX oder Adalimumab+MTX bei Einbeziehung der Ergebnisse beider Einzelstudien sowie der Metaanalyse annähend gleich viele Patienten eine Remission (Gesamt-RR: 0,98 [0,69; 1,40]; p-Wert=0,919). In der Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs lässt sich in der Studie ORAL STRATEGY ein signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX beobachten (RR: 1,81 [1,07; 3,07]; p-Wert=0,028). Aus der Studie ORAL STANDARD sowie der Metaanalyse beider Studien lässt sich jedoch kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX ableiten (Gesamt-RR: 1,46 [0,96; 2,21]; p-Wert=0,076). Der Endpunkt „Remission“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den Simplified Disease Activity Index (SDAI), den DAS28-4
Seite 74, erster Absatz	**Stellungnahme** Nach Meinung von Sanofi-Aventis (Sanofi) ist die Sichtweise des IQWiG in beiden Fällen nicht nachvollziehbar. Hinsichtlich der Akzeptanz des DAS28-4 CRP bzw. DAS28-4 ESR als Remissionskriterium (< 2,6) ist festzuhalten, dass die Bezugnahme auf die diesbezüglich geänderte Empfehlungslage einen aus unserer Sicht unzulässigen post-hoc Ansatz darstellen, denn zum Zeitpunkt des Starts der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden ORAL STANDARD Studie (Januar 2009 [1]), galt sogar eine ausdrückliche Empfehlung hinsichtlich der Verwendung des DAS28 sowohl zur Messung der Krankheitsaktivität als auch des Erreichens der Remission [2]. Bezüglich des CDAI ist festzuhalten, dass es sich dabei um ein eigenständiges Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität handelt, welches unabhängig vom DAS28-4 CRP bzw. DAS28-4 ESR entwickelt und validiert wurde [3], so dass eine Austauschbarkeit untereinander, wie sie die in der	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung angegebene Begründung für die nicht-Berücksichtigung impliziert, nicht gegeben ist. Daher ist dieser Endpunkt nach unserem Verständnis gesondert zu betrachten und ebenfalls in die Nutzenbewertung einzubeziehen. **Vorgeschlagene Änderungen:** Berücksichtigung der beiden Endpunkte DAS28-4 CRP bzw. DAS28-4 ESR und CDAI in der Operationalisierung ≤ 10 (niedrige Krankheitsaktivität) im Rahmen der Nutzenbewertung.	ESR bzw. CRP sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Die für den Endpunkt „Remission“ durch die Operationalisierung als CDAI ≤ 2,8 vorhandenen Effekte lassen sich durch keine der weiteren abgebildeten Operationalisierungen der Remission bestätigen. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX weder ein positiver, noch ein negativer Effekt. *Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2)* Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-4 ESR – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-4 ESR bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter ESR sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-4 ESR ≤ 3,2 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2) zeigt sich unabhängig von der Vortherapie in der Studie ORAL STANDARD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Tofacitinib+MTX und dem Vergleichsarm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Adalimumab+MTX. In der Studie ORAL STRATEGY hingegen zeigt sich für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (RR: 0,74 [0,56; 0,97]; p-Wert=0,028), der sich auch in der Metaanalyse für diese Teilpopulation als statistisch signifikant abbildet (Gesamt-RR: 0,74 [0,58; 0,95]; p-Wert=0,018). Für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit mehreren cDMARDs zeigen sich weder in der Studie ORAL STRATEGY noch in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede. Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in beiden Studien darüber hinaus über den DAS28-4 CRP, den SDAI, den CDAI sowie über das Ansprechen nach EULAR (DAS28-4 basiert) erhoben. Zieht man für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ weitere Operationalisierungen unterstützend heran, so wird der für die Operationalisierung über DAS28-4 ESR ≤ 3,2 beobachtete Nachteil bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem cDMARD für Tofactinib+MTX gegenüber der Vergleichsintervention durch keinen der weiteren Auswertungen (DAS28-4 CRP, SDAI, CDAI) bestätigt; in der Gesamtschau wird daher für die niedrige Krankheitsaktivität weder ein Vorteil, noch ein Nachteil für Tofacitinib+MTX gegenüber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Adalimumab+MTX abgeleitet.
Seite 97, Tabelle 29	**2) Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation** **Beschreibung:** In der zur Stellungnahme stehenden Nutzenbewertung von Tofacitinib bei rheumatoider Arthritis (IQWiG-Berichte – Nr. 525) stellt das IQWiG in Abschnitt 4.3 in Tabelle 29 bezüglich der Angaben im Dossier zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation folgendes fest: „*Die Obergrenze stellt insbesondere aufgrund der fehlenden Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis tendenziell eine Überschätzung dar. Die Fokussierung auf lediglich Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis als Grund-gesamtheit würde, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der einzelnen Anteile und Quellen zu einer besseren*	Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf den Beschluss des G-BA zu Baricitinib im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017[32] stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.

[32] Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abschätzung der Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Frage-stellungen führen..“ **Stellungnahme** Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH erstellt derzeit ein Nutzendossier zu Sarilumab bei rheumatoider Arthritis. In diesem Zusammenhang mussten ebenfalls die Größen der vom G-BA festgelegten Subpopulationen, welche mit denen für Tofacitinib identisch sind, hergeleitet werden. Die entsprechenden Ergebnisse für die relevanten Subpopulationen sind in der nachfolgenden Tabelle denjenigen von Tofacitinib gegenübergestellt. Sanofi hat zur Herleitung der Zielpopulation die Ergebnisse einer Kassendatenanalyse mit klinischen Daten aus einem Krankheitsregister kombiniert und sich dabei explizit auf Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis fokussiert. Die genaue Beschreibung der Methodik ist im beigefügten Dokument beschrieben, welches einen diesbezüglichen Auszug aus Modul 3 des noch einzureichenden Nutzendossiers für Sarilumab darstellt [4].	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Population (definiert von G-BA	Tofacitinib (Pfizer)	Sarilumab (Sanofi)
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon:	148 794–265 001[b]	160.723 (144.700 - 176.800)
Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[a] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheits-modifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	16 778 – 25 812	23.787 (21.440 – 26.200)
Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[a], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	73 147 – 112 532	76.343 (68.700 - 84.000)
Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	45 207 – 69 548	34.073 (30.700 – 37.500)
Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen	13 662 – 57 109	26.519 (23.900 – 29.200)
[a]ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren,		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 [b]Berechnung des IQWiG auf Basis der Ergebnisse von Pfizer	

Literaturverzeichnis

1. van Vollenhoven , R.F., et al., *Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis.* New England Journal of Medicine, 2012. **367**(6): p. 508-519.
2. Aletaha, D., et al., *Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations.* Arthritis Rheum, 2008. **59**(10): p. 1371-7.
3. Aletaha, D. and J. Smolen, *The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis.* Clin Exp Rheumatol, 2005. **23**(5 Suppl 39): p. S100-8.
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, *Herleitung der Zielpopulation von Sarilumab*. 2017.

5.8 Stellungnahme des Berufsverbands Deutscher Rheumatologen (BDRh)

Datum	<< 20.08.2017 >>
Stellungnahme zu	<< Tofacitinib/Xeljanz >>
Stellungnahme von	<< *Berufsverband Deutscher Rheumatologen (BDRh)* >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BDRh (Prof. Dr. Jörn Kekow)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Januskinaseninhibitoren stellen für den klinischen Alltag eine Innovation dar. Ihr Vorteil liegt in der Möglichkeit einer oralen Anwendung bei vergleichbarer Wirkung etablierter Biologicals [1]. Seit Jahrzehnten gab es in der Rheumatologie für die Indikation rheumatoide Arthritis keine Neuentwicklung in Tablettenform. Der therapeutische Nutzen der Biologicals ist für die Patienten an regelmäßige Infusionen oder Subkutanspritzen gebunden. Die dabei unvermeidlich einzuhaltende Kühlkette erfordert ein aufwendiges Handling und schränkt die Patienten bei wohnortferner Arbeit und bei Reisen ein. Aufgrund der Größe der Verpackungen ist es schwierig, ausreichende Mengen mitzuführen. Insbesondere ist das für Patienten ein Problem, die sich lange Zeit im Ausland aufhalten müssen und dort das betreffende Medikament nicht erhältlich ist. Studien belegen den Patientenwunsch nach einer oralen Medikation [2]. Dieser patientenrelevante Sachverhalt sollte aus klinisch-praktischer Sicht unbedingt berücksichtigt werden.	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist (darunter sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben), ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung für Patientenpopulation b1: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib als Monotherapie (bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Daten vorgelegt, so dass der Zusatznutzen von Tofacitinib in Kombination mit MTX nicht

Stellungnehmer: BDRh (Prof. Dr. Jörn Kekow)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Vergleich von Tofacitinib mit Adalimumab ist eine Momentaufnahme in der Patientenkarriere [1]. Gegen Biologicals werden im Laufe der Therapie anti-drug Antikörper (ADAs) gebildet, die zu einer signifikanten Wirkabschwächung führen können [3]. Therapieänderungen und Dosiseskalationen bis in den off label Bereich resultieren [4]. Bei einer neu initialisierten Therapie wie der analysierten Studie von Tofacitinib gegen Adalimumab ist dieser Effekt naturgemäß noch nicht herauszulesen [1]. Die ADAs können auch zu Nebenwirkungen führen. So wurde von Korswagen et al. von einer 7,6-fach erhöhten Rate thromboembolischer Ereignisse unter Adalimumab berichtet [5].	belegt ist. Begründung für Patientenpopulation b2: Basis der Nutzenbewertung sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Phase-III-Studien ORAL STANDARD (A3921064) sowie ORAL STRATEGY (A3921187) inklusive einer metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien. […] <u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2</u> Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen, liegt aufgrund der Zusammenlegung der Patientenpopulationen keine Auswertung der gesamten Patientenpopulation für beide Studien vor. Daher wurden hilfsweise die Auswertungen der beiden Teilpopulationen (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und Vorbehandlung mit einem cDMARD sowie Patienten mit Vorbehandlung mit mehreren cDMARDs) aufgeführt und hier dargestellt. Auch wenn die beiden ursprünglichen Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn einer bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Dies ermöglicht des Weiteren eine validere Aussage zu den patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Sicherheitsprofil, da die Auswertungen auf einer größeren Patientenzahl basieren. Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität weder anhand der Remission, noch anhand der niedrigen
Es ist zu berücksichtigen, dass rund 30% der Biological-behandelten Patienten nicht ausreichend einzustellen sind und von einer alternativen Therapie mit einem neuen Wirkprinzip wie einer JAK-Hemmung, profitieren können [6, 7].	
Bei Infusionen und Subkutanspritzen treten lokale Hautreaktionen auf, die zum Therapieabbruch führen können. Besonders nachteilig ist die	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
parenterale Anwendung bei Patienten, die bereits Injektionen für andere Indikationen durchführen müssen (z.B. Diabetes mit Lipodystrophie) oder Methotrexat injizieren müssen, weil sie es in oraler Form nicht tolerieren. Hier ist ein oral zu verabreichendes Medikament von Vorteil.	Krankheitsaktivität statistisch signifikante Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Auch lassen sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen weder für die patientenrelevanten Symptome Fatigue, Schmerzen, Krankheitsaktivität oder geschwollene/ druckschmerzhafte Gelenke, noch für den körperlichen Funktionsstatus ableiten. In der Kategorie der Lebensqualität (erfasst mithilfe des generischen Instruments SF-36v2 akut) ergeben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und der Vergleichsbehandlung mit Adalimumab+MTX. In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich auch hier insgesamt kein höherer Schaden von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX. In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie Lebensqualität für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX weder positive, noch negative Effekte; in den hier betrachteten Endpunkten ergibt sich für bDMARD-naive Patienten, für die eine bDMARD-Therapie erstmalig in Frage kommt, keine Unterschiede. Die Nachteile von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX bei den Nebenwirkungen aus der Studie ORAL STANDARD beschränken sich auf die Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD (n=161) und werden in der Studie ORAL STRATEGY (n=457) und in der Metaanalyse nicht
In der vorliegenden Nutzungsbewertung wird die head to head Analyse unter einem Subgruppenaspekt verfolgt. Untersucht man größere Patientenkollektive, ist das Aufstellen einer Matrix zur Risikostratifizierung wissenschaftlich interessant [8]. Für den Kliniker gehen in die Therapieentscheidung nicht nur Risikofaktoren für eine schlechte Prognose ein. Er muss für den Patienten relevante Unverträglichkeitserscheinungen und Risiken einer Therapie berücksichtigen. Klinisch relevant ist vielmehr die treat to target Strategie [9]. In der Standard-Studie liegen die Biomarker für die Entzündung und die rheumatypischen Autoantikörper RF und anti-CCP in einem niedrigen Bereich bzw. sind nicht weiter quantifiziert (Tabelle 4-13 im Dossier Modul 4A).	

Stellungnehmer: BDRh (Prof. Dr. Jörn Kekow)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bestätigt, so dass für Tofacitinib+MTX gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX kein Zusatznutzen abgeleitet wird. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie des Addendums erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als nicht belegt. Aus den weiteren Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine konkreten Änderung. Die Einwände werden zur Kenntnis genommen.
Die durch die FDA bereits vor Jahren erfolgte Zulassung macht potenzielle Nebenwirkungen von Tofacitinib transparent und damit für den Kliniker im Umgang kalkulierbar und damit sicher [10].	In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich auch hier insgesamt kein höherer Schaden von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.

Literaturverzeichnis (RIS-Format in separater Datei):

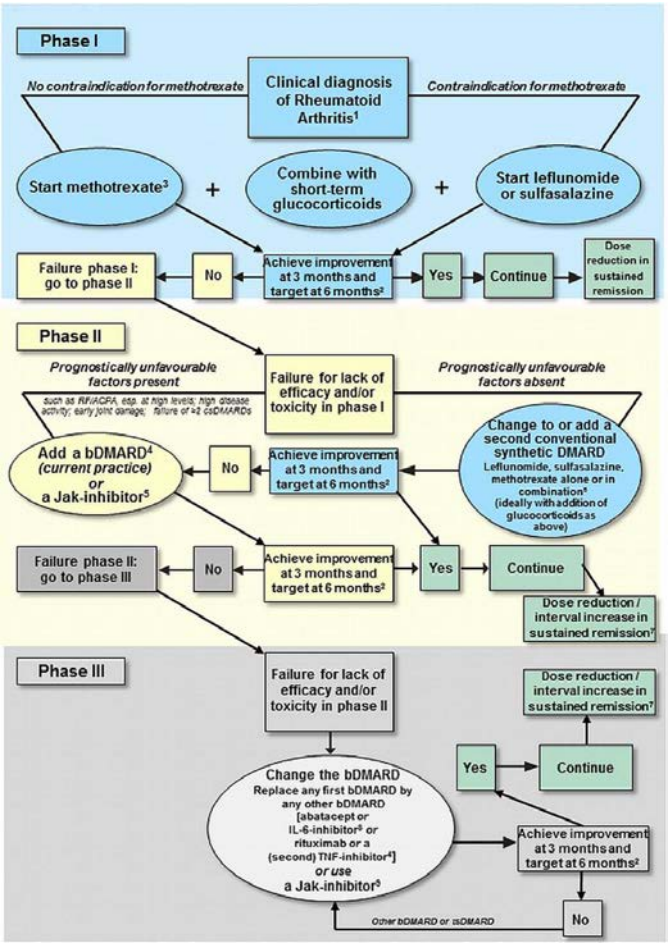
1. van Vollenhoven, R.F., et al., *Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis.* N Engl J Med, 2012. **367**(6): p. 508-19.
2. Alten, R., et al., *Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach.* Patient Prefer Adherence, 2016. **10**: p. 2217-2228.
3. Vincent, F.B., et al., *Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective.* Ann Rheum Dis, 2013. **72**(2): p. 165-78.
4. Moots, R.J., et al., *Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: evidence from clinical practice.* Clin Exp Rheumatol, 2011. **29**(1): p. 26-34.
5. Korswagen, L.A., et al., *Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study.* Arthritis Rheum, 2011. **63**(4): p. 877-83.
6. Smolen, J.S. and D. Aletaha, *Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges.* Nat Rev Rheumatol, 2015. **11**(5): p. 276-89.
7. Haugeberg, G., et al., *Ten years of change in clinical disease status and treatment in rheumatoid arthritis: results based on standardized monitoring of patients in an ordinary outpatient clinic in southern Norway.* Arthritis Res Ther, 2015. **17**: p. 219.
8. Visser, K., et al., *A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(7): p. 1333-7.
9. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update.* Ann Rheum Dis, 2017. **76**(6): p. 960-977.
10. Cohen, S.B., et al., *Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials.* Ann Rheum Dis, 2017. **76**(7): p. 1253-1262.

5.9 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	22.08.2017
Stellungnahme zu	Tofacitinib / Xeljanz® (2017-05-01-D-283)
Stellungnahme von	*Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Tofacitinib als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel • Azathioprin (Azamedac®) **[1]**, • Leflunomid (Leflunomid medac) **[2]**, • Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigpen **[3] [4] [5] [6]**, • Sulfasalazin (Sulfasalazin medac) **[7]**, allesamt zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen. Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Pfizer Pharma GmbH bzw. Pfizer Limited **[8] [9] [10] [11] [12] [13]**, in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **[14]** und im entsprechenden IQWiG-Bericht **[15]** angeführt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
2) Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten vier Fragestellungen zum therapeutischen Einsatz von Tofacitinib für das Anwendungsgebiet der Rheumatoiden Arthritis und die damit einhergehende Festlegung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie **[14] [15]** folgen sowohl der aktualisierten europäischen Behandlungsleitlinie **[16]**	Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[2] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit



als auch der aktuell geltenden deutschen Behandlungsleitlinie **[17]** und werden von Medac begrüßt.

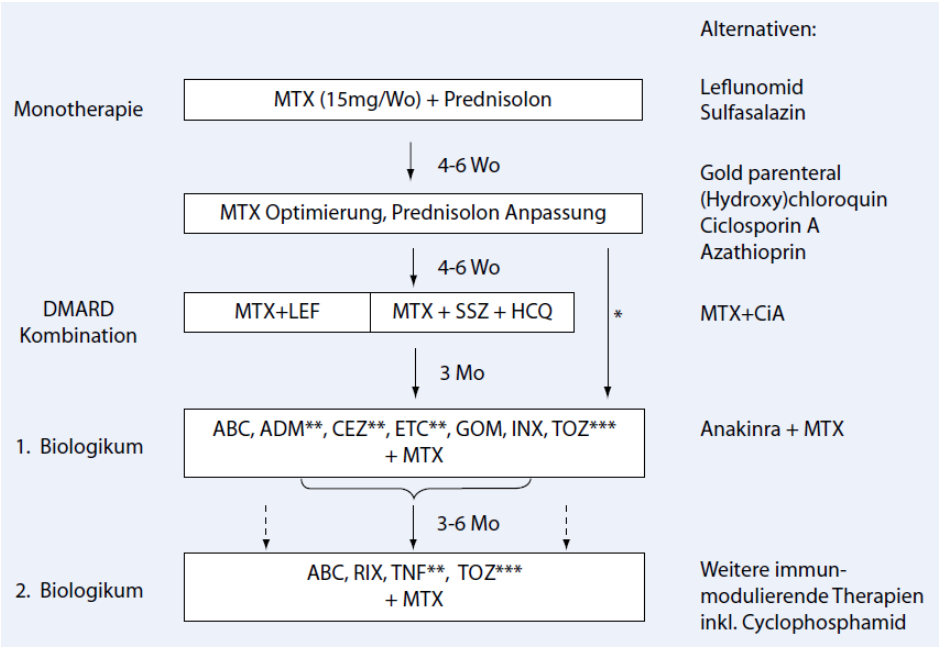
bDMARDs angezeigt ist,

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.

In der Zweitlinientherapie werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht- Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren[2] unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der European League Against Rheumatism[3] (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird.

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei



Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientenkollektive als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Weiterhin wurde von den Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen, sodass eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe im vorliegenden Fall als gerechtfertigt angesehen wird. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch die Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

Die Leitlinie der EULAR[33] empfiehlt den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF-

[33] Smolen JS, *et al*. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

	alpha-Inhibitoren. Gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab mit einem von der TNF-alpha-Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt wurde. Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den genannten Gruppen sind neben Zulassungsstatus und Erprobungsgrad ebenso Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch für Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Abatacept und Golimumab sind nur in Kombination mit MTX, demnach nur für Patientenpopulation b2, zugelassen. Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie“ sind explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapie nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Seit Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren

	konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe ebenso der Einsatz eines TNF-alpha-Inhibitors als zweckmäßig anzusehen. Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet. Demnach ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ein Wechsel der bDMARD-Therapie unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit zweckmäßig. Die Therapie sollte immer in Abhängigkeit von der Vortherapie gewählt werden und je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. Der JAK-Inhibitor Baricitinib sowie der Interleukin-Inhibitor Sarilumab stehen erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung. Daher werden diese als nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar. Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine

	Basistherapie jedoch nicht ersetzen. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.
3) Mit Erstaunen möchte Medac anmerken, dass die systematische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib im "August 2016" abgeschlossen und in zwei Etappen auf die letzten rund sechseinhalb Jahre eingeschränkt wurde **[14]**. Ersteres ist in einem dynamischen Indikationsgebiet tendenziell zum Nachteil neuerer Wettbewerbsprodukte und -verfahren, Letzteres tendenziell zum Nachteil älterer Wettbewerbsprodukte und -verfahren. Deshalb beantragt Medac die Ergänzung und Bewertung folgender Literatur durch den G-BA: • Smolen JS et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the Rheumatic Diseases 2017 **[16]**, • Singh JA et al., Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 **[18]**, • Singh JA et al., Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 **[19]**, • Singh JA et al., Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-	Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.

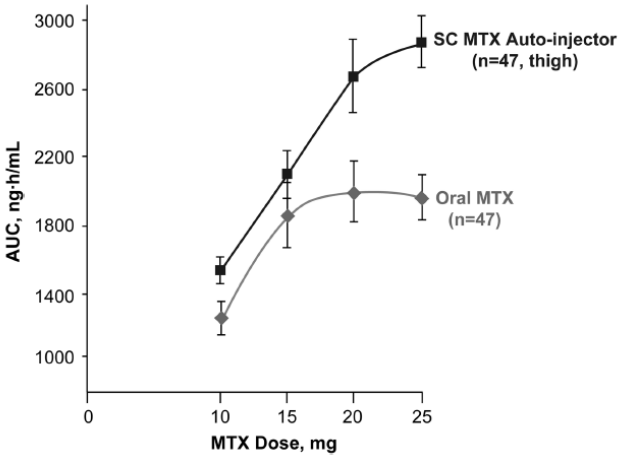
modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 **[20]**. Insbesondere jedoch beantragt Medac die Aufnahme und Berücksichtigung der deutschen Behandlungsempfehlung: • Krüger K et al., S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. Z Rheumatol 2012 **[17]**.	
4) Im Nutzendossier des Herstellers Pfizer Pharma GmbH wird behauptet: „Bislang ist weltweit außer Tofacitinib mit Baricitinib (Zulassung am 15.02.2017) nur ein weiterer oraler JAK-Inhibitor zur Behandlung der RA in EU zugelassen. Diese Substanzen bieten im Vergleich zu den bislang verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen in dieser Indikation einen neuartigen Therapieansatz“ **[8]**. Diesbezüglich erlaubt Medac sich folgenden grundsätzlichen pharmakologischen Hinweis: „Methotrexate is a JAK/STAT pathway inhibitor” **[21] [22] [23] [24]**.	Das Argument hat keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
5) Das IQWiG fasst die Ausführungen des pharmazeutischen Herstellers zur Berechnung des therapeutischen Bedarfs wie folgt zusammen: „Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend	Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf den Beschluss des G-BA zu Baricitinib im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017[34] stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-

[34] Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib

nachvollziehbar. Jedoch sind das methodische Vorgehen sowie vom pU getroffene Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar. Es bestehen zudem Unklarheiten und Unsicherheiten bei den verwendeten Quellen“ **[15]**. Obwohl sich sowohl Pfizer als auch das IQWiG beispielsweise hinsichtlich ungünstiger Prognosefaktoren literarisch auf die Publikation von ALBRECHT et al. beziehen **[25]**, erschließt sich Medac nicht, wann nach welchen Kriterien und mit welcher Begründung die sehr unterschiedlichen Werte aus der CAPEA-Kohorte, dem RABBIT-Register oder der Kerndokumentation zur Berechnung herangezogen wurden.	Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.
6) In der Aktualisierung der europäischen Behandlungsleitlinie um die Biosimilars der TNFα–Inhibitoren und die JAK-Kinase-Inhibitoren werten die Fachgesellschaften den therapeutischen Stellenwert von Methotrexat nach wie vor nahezu unverändert positiv **[16]**: • “Among the […] DMARDs […], we adopted methotrexate (MTX), on its optimal use, as the anchor drug” • “As first strategy, the Task Force recommends MTX (rapid escalation to 25 mg/week) plus short-term GC” Darüber hinaus spricht sich die deutsche Behandlungsleitlinie für eine Initialdosis von Methotrexat mit 15mg/Woche aus **[17]**.	Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in - Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[2] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, - bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, - Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.
7) Daher möchte Medac positiv anführen, dass die jüngst mit Unterstützung von Pfizer publizierte dreiarmige Studie ORAL Strategy (Tofacitinib vs. Tofacitinib & Methotrexat vs. Adalimumab & Methotrexat) zum Ergebnis hat **[26]**: • “The results of ORAL Strategy suggest that the addition of tofacitinib to methotrexate is preferable to switching to tofacitinib monotherapy.”	MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert. In der Zweitlinientherapie werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht- Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren[2]

- “Tofacitinib monotherapy did not achieve statistical non-inferiority to either combination regimen. These results suggest that in patients with an inadequate response to methotrexate, the addition of tofacitinib or adalimumab is equally efficacious and more effective than switching to tofacitinib monotherapy.”

8) Ferner möchte Medac anmerken, dass in der Studie ORAL Strategy erfreulicherweise höhere Dosen an Methotrexat zur Kombinationstherapie eingesetzt wurden („stable methotrexate dose of 15-25 mg per week“). Jedoch hat der Hersteller Pfizer für seine Methotrexat-Arme die Darreichungsform Tabletten gewählt, als Methotrexat-Hersteller wissend, dass parenterales Methotrexat in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen besser bioverfügbar ist, eine höhere Wirksamkeit erzielt und zudem besser verträglich ist **[27] [28] [29] [30]**.



Eine höhere Effektivität mit der subkutanen Gabe von Methotrexat bei Dosierungen ≤15mg/Woche darf daher inzwischen als

unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der European League Against Rheumatism[3] (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird.

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientenkollektive als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Weiterhin wurde von den Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass das Vorliegen negativer prognostischer Marker und

etabliert gelten **[28]** und entspricht am ehesten einem Verständnis von „on its optimal use“ gemäß der deutschen und den europäischen Behandlungsleitlinien **[16] [17]**. Im Lichte dieser Erkenntnisse verwundert es Medac und ist wissenschaftlich zu hinterfragen, wenn für die Studie ORAL Strategy offenkundig Patienten von der parenteralen Verabreichung von Methotrexat auf die orale Gabe umgestellt wurden **[26]**: • “Had been receiving a methotrexate treatment regimen continuously for ≥4 months prior to the Screening visit and had been taking a stable weekly dose of oral methotrexate with supplemental folic or folinic acid for ≥6 weeks prior to the Baseline visit. Conversion from parenteral to oral also required ‘stabilisation’ over this period of time […]”.	die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen, sodass eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe im vorliegenden Fall als gerechtfertigt angesehen wird. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch die Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst. Die Leitlinie der EULAR[35] empfiehlt den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF-alpha-Inhibitoren. Gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab mit einem von der TNF-alpha-Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt wurde. Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den genannten Gruppen sind neben Zulassungsstatus und Erprobungsgrad ebenso Kontraindikationen,

[35] Smolen JS, *et al*. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

	Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch für Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Abatacept und Golimumab sind nur in Kombination mit MTX, demnach nur für Patientenpopulation b2, zugelassen. Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie“ sind explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapie nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Seit Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe ebenso der Einsatz eines TNF-alpha-Inhibitors als zweckmäßig anzusehen. Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet. Demnach ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene

	Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ein Wechsel der bDMARD-Therapie unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit zweckmäßig. Die Therapie sollte immer in Abhängigkeit von der Vortherapie gewählt werden und je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. Der JAK-Inhibitor Baricitinib sowie der Interleukin-Inhibitor Sarilumab stehen erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung. Daher werden diese als nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar. Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen.
9) Ferner beschreibt das pharmazeutische Unternehmen in seinem Nutzendossier die „Medikamentöse Therapie und Therapie-Linien“ zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis gemäß der S1-Leitlinie der deutschen Fachgesellschaft **[10]**. Daher ist es für Medac nicht nachvollziehbar, wenn Pfizer bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von zweckmäßigen Vergleichstherapien für den Wirkstoff Methotrexat zum einen nur	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Entsprechend dem bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigenden Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel die wirtschaftlichste Option

die Darreichungsform Tablette und zum anderen nur die Dosierungen 7,5 und 10 mg anführt **[10]**. Nicht nur, dass Pfizer selbst andere Studienkonzepte zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis unterstützt (siehe 7) & 8)), vielmehr sind Methotrexat-Präparate des pharmazeutischen Herstellers Medac in den Dosierungen 2,5 mg bis 30 mg zugelassen **[3] [4] [5] [6]** und in über 80 Nationen erhältlich. Darüber hinaus spricht sich – wie bereits in 6) beschrieben – die deutsche Behandlungsleitlinie für eine Initialdosis von Methotrexat mit 15mg/Woche sowie einer MTX-Optimierung vor Therapieumstellung aus **[17]**. Medac erlaubt sich daher den ergänzenden Hinweis, dass daher auch die Darreichungsformen Injektionslösung, Injektionslösung in einer Fertigspritze und insbesondere die besonders patientenfreundliche Injektionslösung in einem Fertigpen zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis im deutschen Markt erhältlich sind **[3] [4] [5]**, aber hier weder angeführt noch für die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt werden. Dies bitten wir zu ändern.	gewählt. Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt. Für den Wirkstoff Methotrexat besteht ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer. Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

[1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Azamedac® 50 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2016

[2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2017

[3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN, Wedel November 2016

[4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2017

[5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2015

[6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel November 2014

[7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel September 2014

[8] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 1, o.O. 2017

[9] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 2, o.O. 2017

[10] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 3a, o.O. 2017

[11] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 3b, o.O. 2017

[12] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 4a, o.O. 2017

[13] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 4b, o.O. 2017

[14] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Tofacitinib, o.O. 2016

[15] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Tofacitinib – (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2017 (= IQWiG-Berichte Nr. 525)

[16] Smolen JS et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:960-977

[17] Krüger K et al., S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. Z Rheumatol 2012;71:592–603

[18] Singh JA et al., Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 5. Art. No.: CD012657

[19] Singh JA et al., Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD012591

[20] Singh JA et al., Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD012437

[21] Thomas S et al., Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor. PLoS One. 2015;10(7):e0130078

[22] Thomas S et al., Effect of methotrexate on JAK/STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasms. Lancet. 2015;385 Suppl 1:S98

[23] Palandri F et al., Low-dose methotrexate as treatment of myeloproliferative neoplasms: Proof of principle of clinical activity. Am J Hematol. 2016;91:E329-30

[24] Chinnaiya K et al., Low-dose methotrexate in myeloproliferative neoplasm models. Haematologica. 2017 May 26. [Epub ahead of print] doi: 10.3324/haematol.2017.165738

[25] Albrecht K. et al., Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? Eine Abschätzung anhand von 3 epidemiologischen Kohorten. Z Rheumatol 2017;76:434-442

[26] Fleischmann R et al., Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet. 2017;390:457-468 inklusive Supplementary appendix 1-20

[27] O'Connor A et al., The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study. BMC Musculoskelet Disord. 2016;17:364

[28] Schiff MH et al., Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis. 2014;73:1549-1551

[29] Pichlmeier U, Heuer KU, Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavail-ability compared with oral administration of methotrexate. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:563-571

[30] Borman P et al., Letter to the Editor. Subcutaneous (SC) Methotrexate (MTX) is Better and Well-Tolerable than Oral MTX in Rheumatoid Arthritis Patients, Switched from Oral to SC Administration Due to Gastrointestinal Side Effects. Open Rheumatol J. 2014;8:18-19

5.10 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Datum	21.08.2017
Stellungnahme zu	Tofacitinib
Stellungnahme von	*Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.* Prof. Dr. med. Klaus Krüger

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wie schon in der kürzlich erfolgten Stellungnahme der DGRh zu Baricitinib (A 17 - 14) ausgeführt, besteht in der medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) weiterhin großer Bedarf an Substanzen mit neuem Wirkansatz, da mit den vorhandenen konventionellen DMARD (csDMARD) und biologischen DMARD (bDMARD) nicht alle Patienten auf Dauer effektiv und gut behandelbar sind. Tofacitinib und das kürzlich bewertete Baricitinib bieten als JAK-Kinase-Inhibitoren einen innovativen Wirkansatz und geben zu der Hoffnung Anlass, bei einer insgesamt größeren Anzahl von Patienten als bisher klinisch relevante Therapieziele wie anhaltende Remission zu erreichen. Inwieweit das gelingt, wird in der breiten klinischen Anwendung herauszuarbeiten sein. Im Rahmen des Arzneimittelneuordnungsgesetzes liegt jetzt die Nutzenbewertung für Tofacitinib - Rheumatoide Arthritis (IQWiG-Berichte Nr. 525, Lit 1) vor, zu deren Inhalten die DGRh einige Anmerkungen und Kritikpunkte hat. Es wird in dieser Nutzenbewertung	Für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist (darunter sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben), ist der Zusatznutzen für Tofacitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung für Patientenpopulation b1: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib als Monotherapie (bei MTX-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Daten vorgelegt, so dass der Zusatznutzen von Tofacitinib in Kombination mit MTX nicht belegt ist. Begründung für Patientenpopulation b2: Basis der Nutzenbewertung sind die vom pharmazeutischen

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in erster Linie ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab auf der Basis der Daten der randomisiert-kontrollierten einjährigen ORAL-Standard-Studie vorgenommen, in der vor dem Hintergrund einer Begleittherapie mit Methotrexat Tofacitinib, Adalimumab und Placebo miteinander verglichen wurden (2). Der G-BA hat in seiner Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen vier Patientengruppen unterschieden, wovon anhand der Studienauswertung für zwei in dem Bericht Ergebnisse vorgelegt werden. Für die Fragestellungen 1 ("Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprachen") und 4 ("Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen") lieferte die bewertete Studie keine Daten. Es wurde deshalb "kein Zusatznutzen" im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Fragestellung 1 alternative kDMARD, für Fragestellung 4 alternative bDMARD) ermittelt. Von den fünf Studienarmen der Studie ORAL Standard wurden nur zwei, Tofacitinib+Mtx und Adalimumab+Mtx, zur Bewertung herangezogen.	Unternehmer vorgelegten Phase-III-Studien ORAL STANDARD (A3921064) sowie ORAL STRATEGY (A3921187) inklusive einer metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien. […] <u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2</u> Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen, liegt aufgrund der Zusammenlegung der Patientenpopulationen keine Auswertung der gesamten Patientenpopulation für beide Studien vor. Daher wurden hilfsweise die Auswertungen der beiden Teilpopulationen (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und Vorbehandlung mit einem cDMARD sowie Patienten mit Vorbehandlung mit mehreren cDMARDs) aufgeführt und hier dargestellt. Auch wenn die beiden ursprünglichen Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn einer bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Dies ermöglicht des Weiteren eine validere Aussage zu den patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Sicherheitsprofil, da die Auswertungen auf einer größeren Patientenzahl basieren. Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität weder anhand der Remission, noch anhand der niedrigen Krankheitsaktivität statistisch signifikante Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Auch lassen sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen weder für die patientenrelevanten Symptome

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ähnlich wie in der Baricitinib-Bewertung besteht in der Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib grundsätzlich die Problematik, dass aufgrund der festgelegten Fragestellungen und Bewertungskriterien aus einem breiten publizierten Studienprogramm nur eine Studie ausgewählt und aus dieser Studie wiederum von fünf Studienarmen nur zwei bewertet wurden. Dies führt zwangsläufig dazu, dass aus dem großen Pool letztlich nur relativ kleine Patientenzahlen zur Bewertung übrig blieben. Bezüglich der Wirksamkeit der verglichenen Substanzen führt diese drastische Reduzierung der Fallzahlen im vorliegenden Fall im Endresultat zur Folgerung "kein Zusatznutzen", welche auch bei Betrachtung der Gesamtstudie - wie übrigens auch bei Auswertung einer weiteren, erst nach Einreichung des Dossiers publizierten Vergleichsstudie zwischen Tofacitinib und Adalimumab, der ORAL STRATEGY-Studie (3) - nachvollzogen werden kann. In Zusammenschau der verfügbaren Daten geht auch die Fachgesellschaft davon aus, dass nach jetzigem Wissensstand von	Fatigue, Schmerzen, Krankheitsaktivität oder geschwollene/ druckschmerzhafte Gelenke, noch für den körperlichen Funktionsstatus ableiten. In der Kategorie der Lebensqualität (erfasst mithilfe des generischen Instruments SF-36v2 akut) ergeben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und der Vergleichsbehandlung mit Adalimumab+MTX. In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich auch hier insgesamt kein höherer Schaden von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX. In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie Lebensqualität für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX weder positive, noch negative Effekte; in den hier betrachteten Endpunkten ergibt sich für bDMARD-naive Patienten, für die eine bDMARD-Therapie erstmalig in Frage kommt, keine Unterschiede. Die Nachteile von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX bei den Nebenwirkungen aus der Studie ORAL STANDARD beschränken sich auf die Teilpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD (n=161) und werden in der Studie ORAL STRATEGY (n=457) und in der Metaanalyse nicht bestätigt, so dass für Tofacitinib+MTX gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX kein Zusatznutzen abgeleitet wird. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einer gleichwertigen Wirksamkeit beider Substanzen auszugehen ist. Für die Bewertung <u>unerwünschter Wirkungen</u> werden die bewerteten Fallzahlen nochmals durch weitere Subgruppen-Bildung (über 65 Jahre bzw. 65 Jahre und jünger) reduziert. Aus einer gesamten Studienpopulation von 717 Patienten bleibt so zur Bewertung der einzelnen Subgruppen jeweils nur eine kleine Patientenzahl übrig. Unter diesen Bedingungen wird für die Fragestellung 2 in der Subgruppe ≤ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für geringeren Nutzen bzw. Schaden des Tofacitinib erkannt. Hintergrund dieser Einstufung ist ein "statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich SUEs zuungunsten von Tofacitinib + Mtx“. Ein solcher Unterschied wurde für die Subgruppe > 65 Jahre ebenso wenig gefunden wie insgesamt für die Fragestellung 3 sowie insgesamt für die Endpunkte "Abbruch wegen UE" und "Infektionen". Bekanntermaßen erhöht sich mit jeder Verkleinerung in Subgruppen die Wahrscheinlichkeit von Zufallsergebnissen, was gerade für die Bewertung unerwünschter Ereignisse gilt. Überdies wurde die Bewertung in Prozent auf der Basis der SUE-Anzahl vorgenommen und	Nutzenbewertung sowie des Addendums erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als nicht belegt. Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine unmittelbare Änderung. <u>Änderungen gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund patientenübergreifender Aspekte</u> Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD vorgelegt. In der ORAL STANDARD-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden sowohl „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ als auch „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die unterschiedliche Expositionsdauer der mit den beiden Substanzen behandelten Patienten nicht berücksichtigt. Weiterhin ergibt die Auflistung der SUE-Fälle keinerlei Signale für organspezifische Häufungen - ein weiteres Argument für den zufälligen numerischen Unterschied. Schlussendlich ergeben sich als weiteres indirektes Argument die Resultate der unterdessen publizierten, zahlenmäßig deutlich größeren ORAL STRATEGY-Studie (3), wo solche SUE-Unterschiede ebenfalls nicht gefunden wurden. Zusammengefasst geht die Fachgesellschaft von einem zufälligen SUE-Unterschied in einer kleinen Subgruppe aus, von dem ein genereller Hinweis auf geringeren Nutzen von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab mit Sicherheit nicht abzuleiten ist. Unterstützung für diese Schlussfolgerung findet sich nicht zuletzt auch aus einer kürzlich publizierten Gesamtauswertung der Sicherheitsdaten aus den klinischen Tofacitinib-Studien, in der Signale für Häufungen organspezifischer SUEs ebenfalls nicht gefunden wurden und die SUE-Raten mit einer Inzidenzrate von 9 - 10/100 Patientenjahre insgesamt den in Biologika-Auswertungen gefundenen Raten entsprachen (4).	DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ eingeschlossen, die sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologika-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (Biologika- naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens (neue Patientengruppe b) durchgeführt wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils eines neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition auf Grundlage einer größeren Population möglich.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wie in der kürzlich erfolgten Stellungnahme zu Baricitinib ist darauf hinzuweisen, dass unter zwei zusätzlich zu berücksichtigenden Aspekten von den JAK-Kinase-Inhibitoren, also auch Tofacitinib, ein praktischer Zusatznutzen für RA-Patienten zu erwarten ist. Verschiedene Untersuchungen, so eine bei mehr als 1500 deutschen RA-Patienten mit einer Discrete Choice-Methodik durchgeführten Befragung (5, 6) haben gezeigt, dass Patienten vor allem die orale Applikation und eine Monotherapie (ohne Methotrexat=Mtx als Begleitmedikation) als wünschenswerte Eigenschaften einer Therapie präferieren. Die Bevorzugung einer oralen Applikation wird auch bei anderen Indikationen von betroffenen Patienten als wichtiger Pluspunkt genannt (7). Seit der Zulassung von Leflunomid im Jahr 1999 ist bis 2017 kein weiteres oral zu verabreichendes DMARD für die Therapie der RA verfügbar geworden. Weiterhin ist die Wirksamkeit der beiden JAK-Kinase-Inhibitoren bei monotherapeutischem Einsatz in einer Reihe von Studien belegt worden (3, 8, 9). Daher stellt die Behandlung mit JAK-Kinase-Inhibitoren in Fällen, in denen Mtx nicht (mehr) einsetzbar ist, eine neue aussichtsreiche Option dar. Darüber hinaus belegt eine aktuelle Cochrane Datenbankanalyse (10), dass Tofacitinib bei bDMARD-erfahrenen Patienten mit immer noch aktiver RA ein	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mindestens ebenso gutes Ansprechen verspricht wie andere bDMARD. Angesichts der limitierten Zahl verfügbarer bDMARD und der immer noch nicht unerheblichen Anzahl von Patienten, deren RA sich mit den etablierten Medikamenten nicht gut behandeln lässt, ist jede weitere Therapieform mit unterschiedlichem Wirkansatz aus unserer klinischen Sicht von erheblichem Zusatznutzen, weil sie die Therapieoptionen erhöht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis). IQWiG-Berichte Nr. 525, 28.7.2017.

2. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2012; 367: 508 - 519.

3. Fleischmann R, Mysler E, Hall S et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial Lancet 2017; online June 16,

doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31618-5.

4. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1253 - 1262.

5. Alten R, Krüger K, Rellecke J et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. Pat Prefer Adher 2016; 10: 2217 - 2228.

6. Augustovski F, Beratarrechea A, Irazola V, et al. Patient preferences for biologic agents in rheumatoid arthritis: a discrete-choice experiment. Value Health. 2013;16:385–393.

7. Garcia-Dominguez JM, Munoz D, Commelas M et al. Patient preferences for treatment of multiple sclerosis with disease-modifying therapies: a discrete choice experiment. Pat Prefer Adher 2016; 10: 1945 - 1956.

8. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. Arthritis Rheum 2017; 69: 506 - 517.

9. Fleischmann RM, Huizinga TWJ, Kavanaugh AF et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naive patients with early or established rheumatoid arthritis. RMD open 2016; 2: ee000262.

10. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 10;3:CD012591. doi: 10.1002/14651858.CD012591.

5.11 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2017
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum neuen Wirkstoff Tofacitinib (Xeljanz®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht. Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist. Der G-BA hat vier Patientengruppen mit zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt, die sich hinsichtlich des Vorbehandlungsstatus mit DMARDs sowie möglicher Prognosefaktoren unterscheiden. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung bei drei dieser Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an, bei: ▪ (1) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen DMARD ansprachen ▪ (3) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren klassischen DMARDs, inklusive MTX ansprachen, und ▪ (4) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren biotechnologisch hergestellten DMARDs ansprachen. Für Patientengruppe (1) und (4) lagen laut Aussagen des IQWIG keine Daten für die Nutzenbewertung vor. Für Patientengruppe (3) ergaben sich laut IQWiG weder signifikante Vor- noch Nachteile gegenüber Adalimumab im Kombination mit MTX. In der Patientengruppe (2) mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen DMARD ansprachen, sieht das IQWIG für Patienten im Alter ≤ 65 Jahre einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen gegenüber Adalimumab im Kombination mit MTX; für Patienten > 65 Jahre sei der Zusatznutzen hingegen nicht belegt. Der geringere Nutzen ergäbe sich laut IQWiG aufgrund fehlender signifikanter Vorteile hinsichtlich Morbidität und Lebensqualität bei gleichzeitigen Nachteilen bezüglich schwerer Nebenwirkungen, welche bei Patienten im Alter ≤ 65 Jahre vermehrt auftreten würden. Diese vom IQWiG vorgenommene Unterteilung der Patientengruppen ist vor dem Hintergrund der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen und der fehlenden biologischen Rationale kritisch zu diskutieren.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientengruppenbildung und Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) insgesamt 4 Patientengruppen: (1) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen (2) Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen (3) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen (4) für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen. Dabei legt der G-BA für Patientengruppe (2) und (3) die gleiche zVTs fest: biotechnologisch hergestellte DMARDs in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit.	Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren[2] vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben. MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert. In der Zweitlinientherapie werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht- Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren[2] unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD (cDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der European League Against Rheumatism[3] (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ enthalten zwar Angaben zur Recherchestrategie sowie zu den Ergebnissen dieser Recherche. Die Herleitung und abschließende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die vorgenommene Patientengruppenbildung wird jedoch **nicht hinreichend erklärt bzw. begründet**. Deshalb ist auch nicht nachvollziehbar, wie der G-BA zu seiner Aufteilung der 4 Patientengruppen gelangt ist. Insbesondere ist unklar auf welcher Grundlage die Aufteilung von Patientengruppe (2) und (3) vorgenommen wurde. Um die Entscheidung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besser nachvollziehen zu können, sind hierzu **tragende Gründe** für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA bei Veröffentlichung der Nutzenbewertung zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Von der Patientenpopulation a können im Einzelfall auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren umfasst sein, die auf eine erste Behandlung mit einem cDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, aber in der ärztlichen Versorgungspraxis aufgrund individueller Kriterien im Anschluss zunächst für ein zweites klassisches DMARD in Frage kommen, bevor eine erstmalige bDMARD-Therapie begonnen wird. Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientenkollektive als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Weiterhin wurde von den Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen, sodass eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe im vorliegenden Fall als

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gerechtfertigt angesehen wird. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch die Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst. Die Leitlinie der EULAR[36] empfiehlt den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF-alpha-Inhibitoren. Gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab mit einem von der TNF-alpha-Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt wurde. Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den genannten Gruppen sind neben

[36] Smolen JS, *et al*. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zulassungsstatus und Erprobungsgrad ebenso Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch für Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosefaktoren[2], die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Abatacept und Golimumab sind nur in Kombination mit MTX, demnach nur für Patientenpopulation b2, zugelassen. Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie“ sind explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapie nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Seit Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe ebenso der Einsatz eines TNF-alpha-Inhibitors als zweckmäßig anzusehen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet. Demnach ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ein Wechsel der bDMARD-Therapie unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit zweckmäßig. Die Therapie sollte immer in Abhängigkeit von der Vortherapie gewählt werden und je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. Der JAK-Inhibitor Baricitinib sowie der Interleukin-Inhibitor Sarilumab stehen erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung. Daher werden diese als nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar. Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Basistherapie jedoch nicht ersetzen. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. <u>Änderungen gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund patientenübergreifender Aspekte</u> Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD vorgelegt. In der ORAL STANDARD-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden sowohl „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ als auch „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ eingeschlossen, die sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologika-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (Biologika- naiven) Therapiesituation und

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens (neue Patientengruppe b) durchgeführt wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils eines neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition auf Grundlage einer größeren Population möglich. Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.
Unterteilung von Patientengruppen bezüglich des Alters: Methodische Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt Das IQWiG attestiert in der (2) Patientengruppe mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen DMARD ansprachen, für Patienten im Alter ≤ 65 Jahre einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen; für Patienten > 65 Jahre sei der Zusatznutzen hingegen nicht belegt. Der geringere Nutzen ergäbe sich laut IQWiG maßgeblich aufgrund eines „Belegs“ für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter beim Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE). Diese Interaktion würde zeigen, dass bei Patienten im Alter ≤ 65, jedoch nicht im Alter > 65 Jahre SUE vermehrt auftreten würden.	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. *SUE* Für den Endpunkt SUE zeigt sich, in Abhängigkeit von der Vortherapie, für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Studie ORAL STANDARD (15,7 % vs. 5,1 %; RR 3,05 [1,04; 8,97]; p=0,030). Die Studie ORAL STRATEGY sowie die Metaanalyse beider Studien bestätigen die negativen Effekte von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX für diese Teilpopulation nicht; Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mehrere cDMARDs zeigt sich weder für die beiden Einzelstudien, noch für die Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei den Schlussfolgerungen des IQWiG wurden die **Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt**: (1) Bei einer großen Anzahl von Subgruppenanalysen können Ergebnisse irreführend sein [1,2,3]. Dieses **Problem des multiplen Testens** bei Subgruppenanalysen besteht auch bei der vorliegenden Nutzenbewertung, bei der sehr zahlreiche Analysen von Subgruppen durchgeführt wurden. Dabei kann die Wahrscheinlichkeit bestehen, dass irgendein Subgruppenergebnis statistische Signifikanz erreicht, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt. Der Sachverhalt, dass es sich bei dem Ergebnis um ein zufälliges Ergebnis handeln könnte, wurde vom IQWIG nicht hinreichend gewürdigt. (2) Vor diesem Hintergrund wäre eine **Beurteilung der Verlässlichkeit des Subgruppenergebnisses** erforderlich gewesen. Mögliche Kriterien für eine solche Bewertung, wie z. B. die biologische Rationale, die Konsistenz der Ergebnisse über mehrere Endpunkte oder zu Ergebnissen ähnlicher Studien wurden nicht berücksichtigt [4,5]. Für eine adäquate Interpretation des Subgruppenergebnisses wäre zunächst eine Bewertung der Glaubwürdigkeit notwendig gewesen. (3) Subgruppen erreichen oft nicht die Stichprobengröße, die für das inferenzstatistische Aufdecken möglicher Unterschiede nötig ist. Deshalb kann auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte, das Ergebnis innerhalb einer Subgruppe nicht statistisch signifikant sein. Diese **Reduktion der Power** in	Des Weiteren ergibt sich für den Endpunkt SUE für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD für die Studie ORAL STANDARD eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten unter 65 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil. Diese Effektmodifikation ist jedoch nicht konsistent zwischen den beiden Studien. Die metaanalytische Auswertung der beiden Studien ergab ebenfalls keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, so dass diese in der Gesamtschau als nicht relevant eingestuft wird. […] <u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2</u> Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen, liegt aufgrund der Zusammenlegung der Patientenpopulationen keine Auswertung der gesamten Patientenpopulation für beide Studien vor. Daher wurden hilfsweise die Auswertungen der beiden Teilpopulationen (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und Vorbehandlung mit einem cDMARD sowie Patienten mit Vorbehandlung mit mehreren cDMARDs) aufgeführt und hier dargestellt. Auch wenn die beiden ursprünglichen Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn einer bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Dies ermöglicht des Weiteren eine validere Aussage zu den patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Sicherheitsprofil, da die Auswertungen auf einer größeren Patientenzahl basieren.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Subgruppenanalysen ist ein anerkanntes Problem [2,6]. Die Aussagen zum Zusatznutzen in den Altersgruppen könnten in der Folge irrtümlich als „unterschiedlich“ ausgewiesen worden sein. Das IQWiG berücksichtigt diese Limitation unzureichend. Es findet keine Auseinandersetzung mit der Problematik des Powerverlustes statt. Insgesamt muss die Unterteilung der Patientengruppen bezüglich des Alters stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese **Unterteilung** für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa **nicht sachgerecht**.	Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität weder anhand der Remission, noch anhand der niedrigen Krankheitsaktivität statistisch signifikante Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Auch lassen sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen weder für die patientenrelevanten Symptome Fatigue, Schmerzen, Krankheitsaktivität oder geschwollene/ druckschmerzhafte Gelenke, noch für den körperlichen Funktionsstatus ableiten. In der Kategorie der Lebensqualität (erfasst mithilfe des generischen Instruments SF-36v2 akut) ergeben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und der Vergleichsbehandlung mit Adalimumab+MTX. In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich auch hier insgesamt kein höherer Schaden von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX. In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie Lebensqualität für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX weder positive, noch negative Effekte; in den hier betrachteten Endpunkten ergibt sich für bDMARD-naive Patienten, für die eine bDMARD-Therapie erstmalig in Frage kommt, keine Unterschiede. Die Nachteile von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX bei den Nebenwirkungen aus der Studie ORAL STANDARD beschränken sich auf die Teilpopulation mit

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD (n=161) und werden in der Studie ORAL STRATEGY (n=457) und in der Metaanalyse nicht bestätigt, so dass für Tofacitinib+MTX gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX kein Zusatznutzen abgeleitet wird. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie des Addendums erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als nicht belegt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

[1] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0 [online]. 2011. Kapitel 9.6.2 What are sub-group analyses? http://handbook-5-1.cochrane.org/

[2] Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. Annals of internal medicine 1992; 116: 78-84.

[3] Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. JAMA. 1991 Jul 3;266(1):93-8.

[4] Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. BMJ 2010; 340: c117.

[5] Sun et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. BMJ 2012;344: e1553

[6] Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. Health technology assessment 2001; 5: 1-56.

5.12 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	22. August 2017
Stellungnahme zu	Tofacitinib/Xeljanz®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

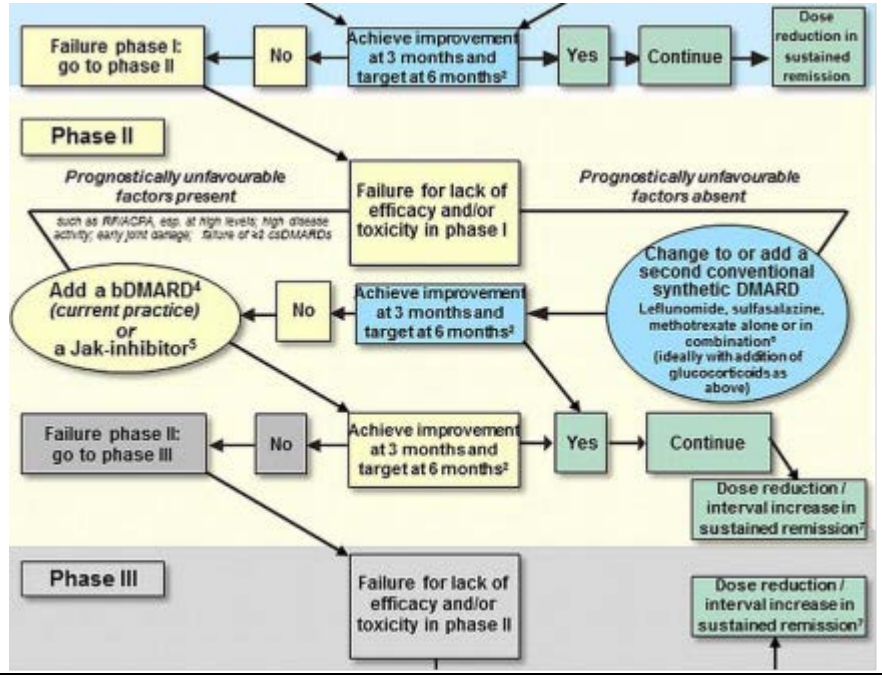
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung. Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis und der Psoriasis-Arthritis. **Anmerkung:** Die im Modul 3A und 3B des Nutzendossiers zu Tofacitinib unter Abschnitt 3.3.4 und die in der Nutzenbewertung zur Berechnung der Gesamtkosten auf S. 99 f. aufgeführte Summe der Zusatzkosten bei einer Behandlung mit Certolizumab Pegol ist nicht korrekt. Regelmäßige Hautuntersuchungen sind während der Behandlung mit Certolizumab Pegol nicht zwingend erforderlich, sondern lediglich empfohlen. Kosten für diese können daher bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in der Erhaltungsphase nicht durchgehend berücksichtigt werden (Fachinformation Cimzia®). Somit beträgt der Anteil der Zusatzkosten für die Gesamtpopulation	Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Entsprechend dem bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigenden Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel die wirtschaftlichste Option gewählt.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht wie angegeben 22,33 Euro. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Zusatzkosten von Certolizumab Pegol pro Patient und Jahr zu Lasten der GKV liegen unterhalb der angegebene Summe von 22,33 Euro. Gleiches gilt entsprechend für die Kombination aus Certolizumab Pegol und Methotrexat.	
S. 99 f.	**Anmerkung:** Die im Modul 3A und 3B des Nutzendossiers unter Abschnitt 3.3.5 und die in der Nutzenbewertung auf S. 99 f. aufgeführte Summe der Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol ist weder nachvollziehbar noch korrekt. Insgesamt werden in der Erhaltungstherapie 26 Spritzen mit dem Wirkstoff Certolizumab Pegol (Fachinformation Cimzia®) benötigt. Die Kosten betragen 724,775 Euro pro Spritze zu Lasten der GKV. Wie oben angeführt sind regelmäßige Hautuntersuchungen während der Behandlung mit Certolizumab Pegol nicht zwingend erforderlich, sondern lediglich empfohlen. Kosten für diese können daher bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in der Erhaltungsphase nicht durchgehend berücksichtigt werden (Fachinformation Cimzia®).	Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt. Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Gesamtkosten einer Jahrestherapie mit Certolizumab Pegol zu Lasten der GKV fallen somit geringer aus als 18.903,50 Euro bzw. sofern Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat angewendet wird geringer als 18.949,87 – 19.016,10 Euro. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Jahrestherapie von Certolizumab Pegol zu Lasten der GKV liegen unterhalb von 18.903,50 Euro. Die Jahrestherapie von Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat zu Lasten der GKV liegen unterhalb von 18.949,87 – 19.016,10 Euro	Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.
S. 108	Die zitierte Fachinformation von Cimzia® (Certolizumab Pegol) *„UCB Pharma. Cimzia 200 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 2015. URL: http://www.fachinfo.de.“* entspricht nicht der aktuellsten Version. Der aktuell verfügbare Stand ist Januar 2017.	Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Aufteilung der primären csDMARD-non-Responder in Teilpopulation (2) und (3) ist nicht nachvollziehbar. Laut der aktuell gültigen EULAR-Leitlinie von 2016 für rheumatoide Arthritis (Smolen, J. S. et al., 2017) sind diese Teilpopulationen in einer gemeinsamen Behandlungsphase zusammengefasst (Phase II).  	<u>Änderungen gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund patientenübergreifender Aspekte</u> Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD vorgelegt. In der ORAL STANDARD-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden sowohl „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ als auch „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ eingeschlossen, die sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologika-

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Quelle: Smolen, J. S. et al., 2017, S. 9 **Vorgeschlagene Änderung:** Von einer Aufteilung in Teilpopulationen ist abzusehen. Somit sind die Teilpopulationen (2) und (3) zusammengefasst darzustellen.	Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (Biologika- naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens (neue Patientengruppe b) durchgeführt wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils eines neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition auf Grundlage einer größeren Population möglich.

(**Literaturverzeichnis**

Fachinformation Cimzia® (Certolizumab Pegol), Stand Januar 2017

Smolen J. S. et al EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715

5.13 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.08.2017
Stellungnahme zu	Tofacitinib/Xeljanz®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Janssen Biologics B.V. (Leiden, NL) ist Zulassungsinhaber des chimären monoklonalen Antikörpers Infliximab, der zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis zugelassen ist. Die Janssen-Cilag GmbH ist ein konzernverbundenes Unternehmen von Janssen Biologics B.V. Vor diesem Hintergrund ist Janssen-Cilag berechtigt zur Stellungnahme im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Tofacitinib und nimmt wie folgt Stellung.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis		
IQWiG Bericht S. 87	**Anmerkung durch das IQWiG:** *„Der pU geht von einer Prävalenz der Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis von 0,8 % aus. Im Abgleich mit den Angaben des Robert Koch-Instituts und weiteren Quellen stellt dieser Wert eine plausible Obergrenze dar [5,34,43]. In der genannten Literatur wird von einer Untergrenze der Prävalenz von 0,5 % ausgegangen.“ (1)* **Anmerkung Janssen-Cilag:** Im vorliegenden Dossier von Tofacitinib wird als Prävalenz der rheumatoiden Arthritis eine Punktprävalenz in Höhe von 0,8% angegeben (2). Diese Prävalenz ist eine valide und nachvollziehbare Angabe für eine Punktprävalenz. Wird jedoch, wie vom IQWiG beschrieben, eine Spanne für die Prävalenz angegeben, stellt 0,8% aus Sicht von Janssen-Cilag nicht die Obergrenze, sondern einen Wert im mittleren Bereich dar. Diese Annahme leitet sich ab aus Quellen, in welchen eine höhere	Das Argument hat keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf den Beschluss des G-BA zu Baricitinib im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017[37] stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.

[37] Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Obergrenze für die Prävalenz angegeben wird. Die aktuell gültige Leitlinie der DGRh spricht von einer Prävalenzspanne zwischen 0,5% und 1,0% (3). Des Weiteren existieren zwei deutsche Kohortenstudien aus den Jahren 1989 und 2009, welche unabhängig voneinander eine Prävalenz von 0,9% ausweisen. (4-6)). Eine aktuelle Querschnittsstudie auf Basis von Abrechnungsdaten der Barmer GEK hat für 2013 anhand einer Diagnose gemäß der ICD-10 Codes M05 (seropositive chronische Polyarthritis) und M06 (sonstige chronische Polyarthritis) eine auf die deutsche erwachsene Bevölkerung standardisierte Prävalenz zwischen 0,55% und 1,38% je nach Definition der Diagnose der rheumatoiden Arthritis berechnet (7). Insgesamt ist die Ermittlung der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis mit Unsicherheit behaftet. Während eine Untergrenze übereinstimmend bei etwa 0,5% angesiedelt wird, stimmen Angaben für eine Obergrenze weniger überein. Die derzeit aktuellste Schätzung einer oberen Grenze für Deutschland liegt bei 1,38% (7). Zur Ableitung der Prävalenzspanne sollte daher auch diese obere Grenze der Prävalenz mit aufgenommen werden. Diese aktuelle, auf deutschen Daten basierende Publikation bildet auch im Gesamtbild eine gute Näherung der Spanne ab, da die untere Prävalenzspanne in dieser Publikation	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei 0,55% liegt. **Vorgeschlagene Änderung:** Wenn eine Spanne für die 1-Jahresprävalenz in Deutschland angegeben wird, sollte diese im Bereich von 0,5% bis 1,38% liegen. Sollte hingegen der Ansatz einer Punktprävalenz gewählt werden, so ist diese wie im Dossier von Tofacitinib angegeben bei 0,8 % festzusetzen.	
2. Ableitung der Zielpopulation und der Anzahl der Patienten mit ungünstiger Prognose		
IQWiG Bericht S. 88/89	**Anmerkung durch das IQWiG:** *„Der pU entnimmt mehrere Werte zur Errechnung der Zielpopulation aus der Kerndokumentation [37,38]. In einer im Jahr 2014 erschienenen Publikation von Zink [32] wird auf eine Überprüfung der Repräsentativität der Daten der Kerndokumentation anhand von Daten der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Bayern verwiesen u. a. mit dem Ergebnis, dass in der Kerndokumentation etwas schwerer und länger Erkrankte erfasst wurden als im Datensatz der KV Bayern. Albrecht et al. [38] bewerten die Kerndokumentation ebenfalls als nicht repräsentativ für den bundesweiten Versorgungsstatus aller*	Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung. Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf den Beschluss des G-BA zu Baricitinib im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017[38] stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt

[38] Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis. Es ist insgesamt von einer Unsicherheit der Daten auszugehen, nicht zuletzt, da der pU lediglich ein Datenjahr (2015) betrachtet.“ (1) **Anmerkung Janssen-Cilag:** Die Kerndokumentation Rheuma schließt jährlich 17.000 konsekutive Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen von aktuell 15 Einrichtungen ein (8). Dieses Register bietet wertvolle Informationen zur generellen Verteilung von Charakteristika der Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Ableitung der Größe der Zielpopulation über die Kerndokumentation ist jedoch dadurch limitiert, dass es über die in ihr verfügbaren Informationen nicht möglich ist, das Therapieversagen der einzelnen Patienten abzuleiten. Die Gesamtkohorte der Kerndokumentation Rheuma schließt z.B. auch gut eingestellte Patienten ein, die sich in einer Erstlinientherapie befinden und von einem Therapiewechsel nicht profitieren können. Darüber hinaus umfasst die Kerndokumentation ein länger und schwerer erkranktes Patientenkollektiv. Neben der Kerndokumentation Rheuma werden in der Publikation von Albrecht et al. auch Daten des RABBIT-Registers ausgewiesen. Bei diesem Register handelt es sich um eine nicht-	in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	interventionelle, prospektive Kohortenstudie, in welcher Patienten aus über 350 rheumatologischen Praxen und Kliniken eingeschlossen sind. Patienten werden eingeschlossen, wenn sie eine cDMARD oder bDMARD-Therapie nach mindestens einem cDMARD-Versagen beginnen (8). Besonders hervorzuheben ist, dass im RABBIT-Register das Therapieversagen abgebildet wird. Dies ist wesentlich für die Ableitung der Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen b) / c), d) und e). Darüber hinaus enthält das RABBIT-Register ein breiteres Patientenkollektiv als die Kerndokumentation Rheuma, da in diesem Patienten aller Schweregrade (leicht/moderat/schwer) eingeschlossen sind. Damit stellt das RABBIT-Register insgesamt eine geeignetere Quelle zur Ableitung der Populationsgrößen dar. Das RABBIT-Register ist aufgrund seiner umfassenden Datenerhebung, der unabhängigen Datenauswertung und vor allem seinem repräsentativen Charakter als geeignetes Register und damit valide Quelle für die Ableitung von Patientenmerkmalen anzusehen. Diese Einschätzung wurde auch vom G-BA bestätigt (9). Da dem RABBIT-Register die genaue Anzahl der Patienten mit einem oder mehr als einem cDMARD-Versagen sowie die Anzahl der Patienten mit einem oder mehr als einem bDMARD-Versagen zu entnehmen ist, lassen sich damit präzise die Anteile für die Gruppen d) und e) ableiten.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Anteil für Population b) / c) kann nur zusammengefasst abgeleitet werden. Es ergeben sich unabhängig von der Differenzierung nach ungünstiger Prognose die folgenden Anteile (8): *Tabelle 1: Ergebnisse des RABBIT-Registers (8)* Subpopulation | Definition im RABBIT | Anzahl (n) | Prozent (%) b)/c) | Nach dem 1. csDMARD-Versagen | 2127 | 28,9% d) | Nach dem ≥ 2. csDMARD-Versagen | 3280 | 44,7% e) | Nach dem ≥ 1. bDMARD-Versagen | 1929 | 26,3% Für eine genaue Differenzierung der Populationen b) und c) ist eine weitere Auswertung nach Prognosefaktoren notwendig. Unterstützend zu den vorliegenden Daten aus der Publikation von Albrecht et al. wurde von Janssen-Cilag eine Analyse von GKV-Routinedaten durchgeführt (10). Die Analyse ist für die Ableitung der Anzahl der Patienten mit ungünstiger Prognose nicht geeignet, stützt aber die Aussagen der Anteile nach Vortherapien in der Publikation von Albrecht (s. Tabelle 1). Eine detaillierte Beschreibung der Methoden und des Vorgehens der Analyse ist dem Dokument im Anhang zu entnehmen (10). In	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der durchgeführten Analyse wurde eine Ableitung der Vortherapien vorgenommen, anhand welcher eine Einteilung in die Gruppen b) / c), d) und e) möglich ist. Die Einteilung in diese Teilpopulationen wurde anhand des letzten Therapiewechsels vorgenommen (s. Beschreibung der Teilpopulationen in Tabelle 2).	

Tabelle 2: Ergebnisse der Routinedatenanalyse (10)

	Beschreibung der Teilpopulationen	**n**	**%**	**GKV-Daten**	**Nach KM-6***
-	Patienten in Erstbehandlung 7.829 (cDMARD); 180 (bDMARD); 21 (Kombi cDMARDs); 1 (Kombi bDMARDs)	8.031	≠ Zielgruppe		
b)/c)	Behandlung mit einem klassischen DMARD (inklusive MTX) und danach Wechsel auf ein anderes klassisches DMARD (als Mono- oder Kombinationstherapie)	471	24,2 %	25,9 % A1/A2	27,5 % A1/A2
b)/c)	Behandlung mit einem klassischen DMARD (inklusive MTX) und Wechsel auf ein biologisches DMARD (als Mono- oder Kombinationstherapie)	34	1,7 %		
d)	Behandlung mit mehreren (sequentiell oder in Kombination) klassischen DMARDs (inklusive MTX) und Wechsel auf ein biologisches DMARD (mit/ohne MTX)	871		44,7 %	44,1 %
e)	Behandlung mit einem oder mehreren biologischen DMARDs (inkl. mehrere biologische DMARD-Wechsel; es kann auch der 2. oder 3. Wechsel sein) und Wechsel auf ein biologisches DMARD (mit/ohne MTX)	573		29,4 %	28,4 %

*Aufgrund geringer alters- und geschlechtsbezogener Unterschiede des in der Analyse vorliegenden Versichertenkollektives und der GKV-Population wurde eine Hochrechnung basierend auf der KM-6-Statistik durchgeführt, welche repräsentativ für die Gesamtbevölkerung ist (11).

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Bericht S. 88/89</td><td>
Die Differenzierung über Prognosefaktoren ist in der Routinedatenanalyse nicht möglich gewesen, so dass diese nur anhand des Wechsels auf ein cDMARD oder bDMARD vorgenommen werden konnte. Dieses Vorgehen bildet die Empfehlung der Leitlinie nicht ausreichend ab. Daher wurden in der obenstehenden Tabelle 2 Gruppe b) und c) zusammengefasst.

Insgesamt stützen die aus der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Anteile die Anteile aus der Publikation von Albrecht et al. Es ergeben sich im Vergleich die folgenden Prozentsätze für die Anteile der Populationen:

Tabelle 3: Vergleich Ergebnisse RABBIT und GKV-Routinedatenanalyse
<table>
<tr><th>Subpopulationen</th><th>RABBIT (Albrecht et al. 2017)</th><th>GKV-Routinedatenanalyse (Bures 2017)</th></tr>
<tr><td>b) / c)</td><td>28,9 %</td><td>27,5 %</td></tr>
<tr><td>d)</td><td>44,7 %</td><td>44,1 %</td></tr>
<tr><td>e)</td><td>26,3 %</td><td>28,4 %</td></tr>
</table>
Für die genaue Abschätzung der Anteile der Populationen b) und c) ist eine Aufteilung anhand des Vorliegens bzw. Nicht-
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorliegens einer ungünstigen Prognose notwendig. *„In Schritt 4 nutzt der pU das Vorliegen von Gelenkerosionen sowie weitere Faktoren zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren. Das Vorgehen des pU ist insgesamt nachvollziehbar und der Anteil von 18,66 % der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren in der Größenordnung plausibel. Unsicherheiten ergeben sich jedoch dadurch, dass im Vergleich mit den vom G-BA genannten ungünstigen Prognosefaktoren unklar ist, ob es sich bei dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Gelenkerosionen um ein frühes Auftreten der Gelenkerosionen handelt. Für den Parameter Krankheitsaktivität ist zudem lediglich der DAS28-Score verwendet worden.“ (1)* Nach Auffassung von Janssen-Cilag sind für die Definition des Vorliegens einer ungünstigen Prognose die folgenden Prognosefaktoren in Übereinstimmung mit der Publikation von Albrecht et al. zu beachten: • ACPA und/oder RF positiv, • Hohe Krankheitsaktivität (DAS28>5,1), • Hohe Anzahl geschwollener Gelenke (SJC≥4), • Hohe Entzündungsmarker (BSG >50 mm/h, CRP >30 mg/l),	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Funktionseinschränkungen nach dem Funktionsfragebogen Hannover (FFbH <70), • Erosive Gelenkveränderungen (1, 8). Es sollten mindestens zwei der Faktoren erfüllt sein, um eine ungünstige Prognose abzuleiten (12, 13). Unabhängig davon, ob es sich bei den Gelenkerosionen um ein frühes Auftreten von Gelenkerosionen handelt, damit diese als ungünstiger Prognosefaktor Berücksichtigung finden, sollte mindestens immer die Kombination von 2 der o.a. Faktoren vorliegen, um einen Patienten als Patienten mit ungünstiger Prognose zu klassifizieren. Für die Differenzierung der Anzahl der Patienten in Population b) und c) ist es essentiell die Prognosefaktoren zu betrachten, da für diese Population das Vorliegen der prognostisch ungünstigen Faktoren ausschlaggebend für die weitere Therapieentscheidung ist. Dies wird durch die o.a. Publikation von Albrecht et al. berücksichtigt, da dort im Rahmen der Auswertung aus dem RABBIT-Register das Vorliegen der Prognosefaktoren abhängig von dem Versagen der Vortherapie dargestellt ist (s. Albrecht 2017, Tab. 4 (8)). Die folgende Tabelle 4 veranschaulicht die durchgeführte Berechnung zur Ermittlung des Anteils an Patienten mit ungünstiger Prognose nach dem ersten cDMARD-Versagen. Sie ist an Tabelle 4 aus der Publikation von Albrecht et al. (8) orientiert und enthält die für die Kalkulation notwendigen	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Informationen. Damit ein Patient als Patient mit ungünstiger Prognose eingeschlossen wird, müssen mindestens zwei ungünstige Prognosefaktoren gegeben sein. Da sich die vier Faktoren, welche rechts in Tabelle 4 aufgeführt sind (SJC, BSG, Erosionen & FFbH), jeweils auf die Patienten mit einem entsprechenden DAS28-Wert beziehen, können diese nicht kumulativ einbezogen werden. Daher wurde von diesen Faktoren für die vorliegende Kalkulation je Zeile nur der Faktor mit dem höchsten Prozentwert einbezogen, um den höchsten ermittelbaren Anteil zu erfassen. Das Ergebnis dieser Berechnung ist daher eine Unterschätzung des wahren Anteils von Patienten mit ungünstiger Prognose nach dem ersten cDMARD-Versagen, ist aber die einzige datengestützte valide Annäherung an den wahren Anteil, die aus bisher publizierter Literatur zu entnehmen ist. *Tabelle 4: Berechnung des Anteils von Patienten mit ungünstiger Prognose nach dem ersten cDMARD-Versagen (eigene Darstellung in Anlehnung an Albrecht et al. 2017 (8))*	

	Anzahl der Patienten mit jeweiligen ungünstigem Prognosefaktor:						
Wechsel nach 1. cD-MARD Versagen auf:	**ACPA/ RF**	**DAS28**	**SJC ≥ 4**	**BSG[1] > 50 mm/h**	**Erosionen**	**FFbH < 70**	**GESAMT mit Ung. Progn.[2]**
cDMAR	Negativ	≤5,1: 489 (74,6%)	Prozentzahlen hier nicht relevant*				**0%#**

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

D n=1720 (80,9%)	: 691 (40,2%)	>5,1: 166 (25,3%)	81,90%	22,00%	16,00%	62,00%	**6,74%**
	Positiv: 1026 (59,7%)	<3,2: 170 (17,4%)	8,20%	0,60%	29,10%	17,80%	**2,45%**
		3,2–5,1: 504 (51,5%)	35,30%	10,90%	29,10%	34,10%	**8,78%**
		>5,1: 304 (31,1%)	87,20%	33,60%	37,70%	55,90%	**15,02%**
bDMARD n=407 (19,1%)	Negativ: 92 (22,6%)	≤5,1: 58 (63,7%)	Prozentzahlen hier nicht relevant*				**0%#**
		>5,1: 33 (36,3%)	78,80%	16,70%	43,80%	62,50%	**1,23%**
	Positiv: 312 (76,7%)	<3,2: 26 (8,5%)	15,40%	0%	57,70%	8,00%	**0,72%**
		3,2–5,1: 116 (37,8%)	48,30%	8,30%	48,20%	38,80%	**2,67%**
		>5,1: 165 (53,7%)	85,50%	35,00%	47,80%	62,60%	**7,87%**
		Summe Patienten mit min. 2 ungünstigen Prognosefaktoren:					**45%**

Legende:

die grauhinterlegten Prozente beinhalten die Zahlen, welche für die Berechnung (pro Zeile) der ungünstigen Prognose (%) herangezogen worden sind

[1] Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) gleichzusetzen mit Erythrozytensedimentationsrate (ESR)

[2] eine ungünstige Prognose wird hier definiert als das Auftreten von mindestens 2 der 6 aufgeführten Kriterien bei einem Patienten

* diese Zahlen haben keinen Einfluss auf die Berechnung der Patienten mit einer ungünstigen Prognose, da nicht abgeleitet werden kann, ob und bei wie vielen der Patienten min. 2 dieser Faktoren aufgetreten sind. Daher werden für die vereinfachte Darstellung nicht aufgeführt.

diese Zeilen werden mit 0% angenommen, da keine Berechnung möglich ist. Dies ist aufgrund der Umstände, dass aus den letzten 4 Kategorien nicht ersichtlich ist, ob und wie viele Patienten min. 2 dieser Faktoren hatten (siehe *).

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt lässt sich mittels dieser Berechnung für die Patienten in der zusammengefassten Population b) / c) ableiten, dass bei mindestens 45% der Patienten nach dem 1. cDMARD-Versagen ungünstige Prognosefaktoren vorliegen und somit mindestens 45% der Patienten auf Population c) entfallen. Obwohl dieser Wert mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Unterschätzung darstellt, wird dieser für die folgenden Berechnungen der Anteile in der GKV-Zielpopulation konservativ angenommen. Die Berücksichtigung von nur einem Prognosefaktor würde hingegen zu einer Überschätzung von Population c) führen. Es ergibt sich aus den in Albrecht et al. veröffentlichen Daten aus dem RABBIT-Register (8) und der beschriebenen Kalkulation der ungünstigen Prognose die folgende Verteilung der Zielpopulation: *Tabelle 5: Kalkulierte Anteile der vier Subpopulationen auf Grundlage des RABBIT (Quelle: Albrecht 2017 (8))*	

Subpopulation	Definition im RABBIT (Albrecht et al. 2017)	Anzahl (n)	Prozent (%)[1]
b)	Nach dem 1. csDMARD-Versagen	2127[1, 2]	≤15,9 %[2]
c)			≥13 %[3]
d)	Nach dem ≥2. csDMARD-Versagen	3280	44,7%
e)	Nach dem ≥1. bDMARD-Versagen	1929	26,3%

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[1] Werte auf eine Nachkommastelle gerundet [2] max. 55% der Population „nach dem 1. cDMARD-Versagen“ entfällt auf Population b) [3] min. 45% der Population „nach dem 1. cDMARD-Versagen“ entfällt auf Population c) **Vorgeschlagene Änderung:** Die alleinige Betrachtung von Gelenkerosionen als prognostisch ungünstiger Faktor ist für die Ableitung der Zielpopulation nicht ausreichend. Es sollte die Kombination aus mindestens 2 aller o.a. Faktoren gegeben sein, um einen Patienten als Patienten mit ungünstiger Prognose klassifizieren zu können. Auch sind neben der Konstellation von DAS28 und ACPA/RF weitere Kombinationen möglich, die bei der Ableitung der Patientenpopulation mit ungünstiger Prognose Berücksichtigung finden sollten. Unter Berücksichtigung aller möglichen Kombinationen ungünstiger Prognosefaktoren, die in der Publikation von Albrecht et al. ausgewiesen werden, verteilt sich die GKV-Zielpopulation zu maximal 15,9% auf Subpopulation b), zu mindestens 13% auf Subpopulation c), zu 44,7% auf Subpopulation d) und zu 26,3%	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf Subpopulation e).	
3. Berücksichtigung der Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens		
IQWiG Bericht S. 20 IQWiG Bericht S. 43	***Relevante Teilpopulation für Fragestellung 2*** *„Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen. Somit umfasst die relevante Teilpopulation der Studie ORAL STANDARD die Patientinnen und Patienten, die ausschließlich gegenüber dem cDMARD MTX ein unzureichendes Ansprechen gezeigt haben (zu den Prognosefaktoren der Patienten siehe Abschnitt Patientencharakteristika). Diese relevante Teilpopulation umfasst 81 Patienten im Interventionsarm und 76 Patienten im Vergleichsarm. Der pU liefert für die relevante Teilpopulation Ergebnisse für den Datenschnitt zu Monat 12.“ (1)* ***Relevante Teilpopulation für Fragestellung 3*** *„Für die Fragestellung 3 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten der Studie ORAL STANDARD relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs ansprachen. Die relevante Teilpopulation*	<u>Änderungen gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund patientenübergreifender Aspekte</u> Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie ORAL STANDARD vorgelegt. In der ORAL STANDARD-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden sowohl „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren[2], die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ als auch „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	umfasst 102 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 104 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm." (1) **Anmerkung Janssen-Cilag:** Unter Berücksichtigung der Nutzenbewertung von Baricitinib (14) sieht Janssen-Cilag die zusätzliche Darstellung der Gesamtpopulation (Fragestellung 2 und 3) zur Ableitung des Zusatznutzens als geeignete Methode an. Beim Vorliegen einer geeigneten Gesamtpopulation, die ausschließlich die zur Bewertung stehenden fachinformationskonform behandelten Populationen der Fragestellungen 2 und 3 umfasst (in-label zu Baseline), sollte bei fehlender Heterogenität der Teilpopulationen die Auswertung der Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Diese Vorgehensweise ist insbesondere dann adäquat, wenn beide Fragestellungen in einer klinischen Studie abgedeckt sind und hierbei durch das Heranziehen der Gesamtpopulation mit einer höheren Power eine erhöhte Aussagesicherheit erzielt werden kann. Das Heranziehen der Ergebnisse einzelner Teilpopulationen wäre nur im Falle einer Effektmodifikation erforderlich. Ansonsten sollten bei fehlender Heterogenität die Ergebnisse der Gesamtpopulation Berücksichtigung finden, was konsistent ist	Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben" eingeschlossen, die sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologika-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (Biologika- naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens (neue Patientengruppe b) durchgeführt wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils eines neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition auf Grundlage einer größeren Population möglich.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zum IQWiG Methodenpapier (vgl. Abschnitt 9.3.10 Subgruppenanalysen, S.195). **Vorgeschlagene Änderung:** Bei fehlender Heterogenität und sauberer Definition der Gesamtpopulation sind die Ergebnisse dieser Gesamtpopulation heranzuziehen. Es sollte nicht per se auf Basis der Ergebnisse für die Teilpopulationen das Ergebnis abgeleitet werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 525 - Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2017 [cited 2017 01.08.2017]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1897/2017-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib_D-283_.pdf**.**

2. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Tofacitinib (XELJANZ®) - Modul 3 A 2017 [cited 2017 01.08.2017]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1893/2017-04-21_Modul3A_Tofacitinib.pdf**.**

3. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis (Stand 08/2011) 2011. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Management_fruehe_rheumatoide_Arthritis_2011-abgelaufen.pdf**.**

4. Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe HH. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. Scandinavian journal of rheumatology Supplement. 1989;79:33-44. PubMed PMID: 2595338.

5. Westhoff G, Schneider M, Raspe H, Zeidler H, Runge C, Volmer T, et al. Advance and unmet need of health care for patients with rheumatoid arthritis in the German population--results from the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). Rheumatology. 2009 Jun;48(6):650-7. PubMed PMID: 19321515.

6. Zink A. [Healthcare research in rheumatology. Current state]. Z Rheumatol. 2014 Mar;73(2):115-22. PubMed PMID: 24549920. Versorgungsforschung in der Rheumatologie. Aktueller Stand.

7. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. [Prevalence of rheumatoid arthritis in Germany based on health insurance data : Regional differences and first results of the PROCLAIR study]. Z Rheumatol. 2016 Oct;75(8):819-27. PubMed PMID: 27120440. Pravalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten : Regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie.

8. Albrecht K, Richter A, Meissner Y, Huscher D, Baganz L, Thiele K, et al. Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? Eine Abschätzung anhand von 3 epidemiologischen Kohorten. Z Rheumatol. 2017;76(5):434–42.

9. Jantschak F. Die mögliche Rolle von Registerdaten in der Frühen Nutzenbewertung - Registerdaten in der Zulassung und im AMNOG-Prozess 28. Juni 2017, Berlin. Gemeinsamer Bundesausschuss, 2017.

10. Bures D, Friedel H. Versorgungsstudie über rheumatoide Arthritis in der Gesetzlichen Krankenversicherung für 2014 - Analyse von Leistungsdaten eines Kollektivs von BKK-Versicherten. Essen: Team Gesundheit - Gesellschaft für Gesundheitsmanagement mbH, 2017.

11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. KM 6-Statistik 2017 [updated 13.06.201722.08.2017]. Available from: 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=9156**.**

12. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte

EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus (Stand 07/2012) 2012. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S1_Medikamentoese_Therapie_rheumatoide_Arthritits_2012-abgelaufen.pdf.

13. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the rheumatic diseases. 2017 Jun;76(6):960-77. PubMed PMID: 28264816.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 521 - Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2017 [cited 2017 10.08.2017]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1847/2017-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Baricitinib_D-279.pdf.

5.14 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22.08.2017
Stellungnahme zu	Tofacitinib/Xeljanz®
Stellungnahme von	*Novartis Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Am 01.05.2017 hat für Tofacitinib auf Grundlage des von der Pfizer Pharma GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.08.2017 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 525) zur Dossierbewertung von Tofacitinib (Indikation rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Jahrestherapiekosten für Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin und Chloroquin**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Jahrestherapiekosten von Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin und Chloroquin Nach Angaben des IQWiG berücksichtigt der pU bei den Jahrestherapiekosten auf Basis der Festbeträge für Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin und Chloroquin keine Herstellerrabatte (1). Für die Arzneimittel Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin und Chloroquin besteht ein Festbetrag der Stufe 1 (2). Somit entfällt der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % (3). **Fazit:** Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt der Herstellerrabatt bei Festbetragsarzneimitteln und sollte daher nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin und Chloroquin berücksichtigt werden.	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt. Für die Wirkstoffe Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin und Chloroquin besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer. Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 525. Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Stand 28.07.2017.

2. GKV-Spitzenverband. Arzneimittel-Festbeträge. Beschlussübersicht je Festbetragsgruppe, Stand: 01.07.2017

3. Fischer Lauer. WEBAPO® InfoSystem LAUER-taxe Kompetenz Online 2017 [updated 15.08.2017]. Available from: https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tofacitinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 12. September 2017

von 14.15 Uhr bis 15.33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Tews
Frau Dr. Vattakuhzi

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Herrmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Brückner
Frau Dr. Carnarius

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Leisten
Frau Spyra

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Holzkämper
Frau Prof. Dr. Kretschmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Bierbaum
Herr Dr. von Gersdorff

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Behmer
Frau Dr. Genet
Herr Dr. Meng
Frau Schmitter

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Frau Andris
Frau Witteborn

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Art
Herr Dr. Kienitz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH:**

Herr Dunkel
Herr Gille

Angemeldeter Teilnehmer des **Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen (BDRh):**

Herr Prof. Dr. Kekow

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):**

Herr Dr. PD Iking-Konert

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, § 35a-Verfahren Tofacitinib zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Stellungnahmeverfahren auf Basis des Dossiers und der Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli, die Sie kennen, zu der als pharmazeutischer Unternehmer Pfizer Pharma GmbH für den hier in Rede stehenden Wirkstoff Stellung genommen hat, dann für die Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie Deutschland GmbH, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, Medac, Novartis, GlaxoSmithKline, Roche, Sanofi und UCB Pharma, außerdem als Verbände der Berufsverband der Deutschen Rheumatologen und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wie üblich: Wir führen Wortprotokoll in der heutigen Anhörung, deshalb ist es ganz wichtig, dass Sie, wenn Sie das Wort ergreifen, jeweils das Mikrofon benutzen und entsendende Institution oder Unternehmen nennen, damit wir das entsprechend zuordnen können.

Ich muss jetzt für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Das ist jetzt eine etwas größere Aufgabe, was zeigt, dass eben sehr viele pharmazeutische Unternehmer in diesem so wichtigen Therapiegebiet aktiv sind.

Für den pharmazeutischen Unternehmer Pfizer müsste zum einen Herr Dr. Behmer hier sein – ist da –, dann Frau Dr. Genet – ja –, des Weiteren Herr Dr. Meng und Frau Schmitter – jawohl. Dann haben wir für AbbVie Herrn Dr. Tews – ja –, Frau Dr. Vattakuhzi – ja –, dann für den Berufsverband Deutscher Rheumatologen Herrn Privatdozent Dr. Iking-Konert – ja –, für Bristol-Myer Frau Dr. Herrmann, außerdem für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herrn Professor Dr. Kekow. – Ja, da ist er. – Bitte?

Herr Prof. Dr. Kekow (BDRh): Ich bin für den Berufsverband der Rheumatologen hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, für den Berufsverband, okay, danke schön. Dann müssen wir das klarstellen. Dann für Glaxo Herrn Brückner – ja –, Frau Dr. Carnarius – ja. Für Jansen Frau Leisten – ja – und Frau Spyra – ja –. Dann für Lilly Herrn Dr. Holzkämper und Frau Professor Kretzschmer – ist gesehen worden. Dann für Medac Herrn Bahr – immer noch. Herr Erdmann – auch immer noch. Sie behalten heute Ihren Platz bei; er ist einmal angewärmt und dann gnadenlos, ist gut so. Dann für Novartis Herr Dr. Bierbaum – ja – und Herr Dr. von Gersdorff – ja. Dann für Roche Frau Andris – ja – und Herr Flacke – Er ist nicht da? – Ist nicht da, gut, einer weniger, so bleiben noch ein paar Plätzchen übrig. Dann für Sanofi Frau Dr. Art. Dann für Sanofi Herr Dr. Kienitz und dann für UCB Herr Dunkel – ja. Dann Herr Gille – ja. Und dann haben wir Herrn Rasch vom VfA. Herr Werner fehlt immer noch. Frau Witteborn, Sie hatte ich noch nicht aufgerufen? Für Roche, okay, alles klar. Dann haben wir sie. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz die aus seiner Sicht wichtigen Punkte darzustellen. Wir sollten uns auf jeden Fall auch über die Fragestellung unterhalten, wie insbesondere aus Sicht der Kliniker die Validität der

unterschiedlichen Instrumente zur Erhebung der Remission in der rheumatoiden Arthritis gesehen werden. Hier haben wir ja einen bunten Strauß von möglichen Methoden und Instrumenten, die beurteilt werden können. Außerdem sollten wir uns mit der Fragestellung beschäftigen, ob es angezeigt ist, die Patientengruppe, die mit biologischen Antirheumatika behandelt werden muss, in Untergruppen mit „ungünstigen Prognosefaktoren“ und „nach mehreren biologischen Vortherapien“ getrennt zu betrachten, oder handelt es sich aus klinischer Perspektive eigentlich um eine vergleichbare Patientengruppe?

Dann würde uns sehr interessieren, wie das Sicherheitsprofil von Tofacitinib eingeschätzt wird, denn wir haben es ja mit einer neuen Wirkstoffklasse wie auch bei Baricitinib zu tun; von daher die Frage: Gibt es bereits weitere Daten zum Sicherheitsprofil oder zur Langzeitsicherheit, damit wir das ebenso perspektivisch in den Blick nehmen können?

Wer möchte für den pU beginnen? – Ich nehme an, Frau Schmitter, bitte schön.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender, zunächst möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind. Zu meiner Linken sehen Sie Frau Dr. Astrid Genet. Sie war im Rahmen der Erstellung des Nutzendossiers zu Tofacitinib für die statistischen Auswertungen zuständig. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Olaf Behmer. Er ist in der Abteilung Medizin für Tofacitinib zuständig. Daneben sitzt Herr Dr. Thomas Meng. Er leitet die Abteilung Medizin mit dem Schwerpunkt inflammatorische Erkrankungen bei Pfizer. Mein Name ist Sarah Schmitter, ich arbeite bei Pfizer in der Abteilung, die für die Nutzenbewertung zuständig ist.

Die einleitenden Worte werde ich mir mit Herrn Meng teilen. Zuerst werde ich einen allgemeinen Überblick geben, anschließend wird Herr Meng eine kurze Einführung zur Erkrankung und zu Tofacitinib geben. Die Nutzenbewertung zu Tofacitinib hat aus unserer Sicht gezeigt, dass Tofacitinib in seinem Nutzen- und Sicherheitsprofil gleichwertig zu dem Biologikum Adalimumab ist. Die folgenden vier Punkte sind uns bei der Nutzenbewertung wichtig: Erstens. Gleichwertigkeit von Tofacitinib und Adalimumab in Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit. Zweitens: Nachreichung der Studie ORAL STRATEGY. Drittens: Überzeugendes Langzeitsicherheitsprofil von Tofacitinib. Viertens. Vorteil einer oralen Gabe von Tofacitinib.

Zu Punkt eins: Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Schluss, dass Tofacitinib einen geringeren Nutzen bei Patienten zeigt, die mit einem konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum – kurz DMARD – vorbehandelt sind. Dies begründet das IQWiG mit einem Nachteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Adalimumab. Ein medizinisch plausibles Muster bei den Nebenwirkungen ließ sich aber nicht erkennen. Insbesondere die nachgereichten Auswertungen zu der größeren Studie ORAL STRATEGY sowie die Meta-Analayse zeigen, dass dieser Nachteil nicht haltbar ist. Somit zeigt sich klar, dass Tofacitinib in seinem Sicherheitsprofil mit Adalimumab vergleichbar ist.

Zu Punkt zwei: Erst mit der Stellungnahme konnten wir die Ergebnisse der zweiten Studie ORAL STRATEGY einreichen. Diese Ergebnisse hätten wir gerne mit dem Dossier eingereicht, aber die notwendigen Auswertungen lagen zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht vor. Die Ergebnisse der ORAL STRATEGY wurden zum nächstmöglichen Zeitpunkt im

Verfahren zur Verfügung gestellt. Jetzt liegen Ihnen die abschließenden Ergebnisse beider Studien vor, um den Zusatznutzen von Tofacitinib zu beurteilen.

Zu Punkt drei: Tofacitinib erhielt bereits im November 2012 die Zulassung in den USA und ist mittlerweile in über 80 Ländern wie der Schweiz und Kanada zugelassen. Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA hat im Jahr 2013 eine Zulassung von Tofacitinib nicht befürwortet. Der Grund war, dass nicht ausreichend Daten vorlagen, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis umfassend zu beschreiben. Aus diesem Grund haben wir weitere Studien initiiert und umfangreiche Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit durchgeführt. Diese Ergebnisse haben die EMA überzeugt, sodass sie zu Beginn dieses Jahres die Zulassung von Tofacitinib empfohlen hat. Insgesamt liegen bereits publizierte Daten zur Langzeitsicherheit über einen Zeitraum von achteinhalb Jahren vor.

Zum letzten Punkt: Tofacitinib hat im Vergleich zu Biologika einen Zusatznutzen, der sich im Verfahren nicht abbilden lässt: den Vorteil der oralen Gabe im Vergleich zur intravenösen beziehungsweise subkutanen und somit umständlicheren Gaben von Biologika. Auf diesen Punkt wird Herr Meng noch genauer eingehen. Für die weiteren Ausführungen übergebe ich nun an meinen Kollegen Herrn Meng.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Dr. Meng.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender, die Rheumatoide Arthritis ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung der Gelenke. Das wichtigste Charakteristikum der Erkrankung ist eine Vielzahl entzündeter Gelenke. Untersuchungen zur Rheumatoiden Arthritis in der Bevölkerung haben eine deutschlandweite Häufigkeit von circa 0,8 Prozent ergeben. Frauen sind circa dreimal häufiger betroffen als Männer. Allein in Deutschland geht man von circa 550.000 Patientinnen und Patienten aus. Bezüglich der Therapie gelten das Etanercept und Adalimumab als Vorreiter der Biologika, die die Versorgungsstrategien und damit die Behandlungen von Rheumatoider-Arthritis-Patienten seit der Jahrtausendwende dramatisch verbessert haben. Während früher der Rollstuhl den schicksalhaften Endpunkt bei schweren Krankheitsverläufen markierte, können Patienten heute über Jahrzehnte symptomfrei und beschwerdefrei ihr Leben führen. Eine auf ein Therapieziel ausgerichtete Behandlung mit dem Ziel der Remission oder zumindest einer geringen Krankheitsaktivität führt dazu, heutzutage auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren behandeln zu können und bessere strukturelle wie auch funktionelle Ergebnisse zu erzielen.

Die Rheumatologen haben bei Unverträglichkeit oder nach unzureichendem Ansprechen auf das Methotrexat, was bei circa zwei Dritteln der Patienten der Fall ist, heute eine Vielzahl weiterer Behandlungsmöglichkeiten. Patienten, die bis dahin keine Remission erreichten und bei denen Restsymptome wie schmerzende, geschwollene Gelenke und chronische Müdigkeit bestehen bleiben, können gezielt mit für die Rheumatoide Arthritis in Zweitlinie zugelassenen Biologika oder einer Kombination klassischer krankheitsmodifizierender antirheumatischer Medikamente behandelt werden. Da bei circa 30 bis 40 Prozent der Patienten keine ausreichende Wirkung eintritt, ist es wichtig, neue Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zu entwickeln, die in der Zweitlinie eine mindestens

gleichwertige Alternative zu den Biologika darstellen. Ein solches neues Medikament ist Tofacitinib. Durch die primäre Hemmung der Januskinasen 1 und 3 hemmt Tofacitinib die intrazelluläre Signalübertragung, was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat. Vorteile: Für den Patienten ergibt sich, das Tofacitinib als kleines Molekül im Gegensatz zu Biologika oral anzuwenden ist. Daraus resultiert zudem, dass es nicht zu einer Reaktion an der Einstichstelle kommen kann und kein sekundärer Wirksamkeitsverlust durch neutralisierende Antikörperbildung wie zum Beispiel beim Adalimumab auftreten kann.

Das Nebenwirkungsprofil, beispielsweise das Vorkommen von Infektionen, Malignomen oder kardialen Ereignissen ist ähnlich dem von Adalimumab. Die sehr gute Wirksamkeit beider Substanzen ist auch vergleichbar. Da Tofacitinib in den USA bereits seit 2012 für die Therapie der Rheumatoiden Arthritis zugelassen ist, liegen bereits entsprechende Langzeitdaten vor. Es existieren allein 19 klinische Studien inklusive Langzeitstudien im Rahmen dieses Zulassungsstudienprogramms.

Bislang wurden Daten zu mehr als 21.000 Behandlungsjahren von Patienten im umfangreichen klinischen Studienprogramm wie dem Oral-Phase-III-Studienprogramm erfasst. Mehr als 6.000 Patienten wurden in den klinischen Studien mit Tofacitinib behandelt. Die publizierten Daten zur Dauer der laufenden Langzeitstudie betragen mehr als acht Jahre. Die weltweite Anzahl der mit Tofacitinib behandelten Patienten insgesamt mehr als über 90.000. Wie unser Dossier veranschaulicht, ist Tofacitinib mit Adalimumab bezüglich Wirkung und Sicherheit auf Augenhöhe und bietet zugleich die Vorteile der oralen Therapie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schmitter und Herr Meng, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. Fragen bitte! – Herr Kaiser, IQWiG.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG): Ich habe folgende Nachfragen: Sie haben ja angegeben, dass Sie eine neue Studie nachgereicht haben. Ich würde gerne fragen, warum Sie bestimmte Daten nicht nachgereicht haben. Sie haben angegeben, dass bezüglich des – so haben Sie es genannt – Sicherheitsprofils, des Profils dieser schweren Nebenwirkungen, kein klares Muster zu erkennen gewesen sei. Wir haben in unserer Dossierbewertung angegeben, dass Sie für die Auswertung der Populationen die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach den SOCs und PTs, wie es ganz üblich ist und wie Sie es für die neue Studie ja auch gemacht haben, nicht eingereicht haben mit dem Dossier und auch nicht dargestellt haben. Eine solche Analyse haben Sie auch jetzt wieder nicht vorgelegt. Können Sie uns erläutern, warum? Das ist ja eine ganz übliche Analyse, die Sie da normalerweise nach dem MedDRA-System durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Frau Dr. Genet.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Vielen Dank für die Frage. In die Stellungnahme haben wir doch die unerwünschten Ereignisse nach Preferred Terms für die zwei Teilpopulationen dann eingereicht.

Herr Dr. Kaiser: Nein, das ist nicht richtig. Sie haben für einzelne zugeordnete Preferred Terms bestimmte Sachen gemacht. Sie haben aber keine Gesamtübersicht, wie es völlig üblich ist, zu SOC und PT, sondern Sie haben nur ausgewählte Analysen vorgelegt. Die gab es auch im Studienbericht der Studie. Wir haben aber noch einmal in unserer Dossierbewertung dargestellt, dass diese ganz üblichen Analysen – auch noch einmal, die Sie mit der neuen Studie ja durchgeführt haben –, nicht eingereicht hatten. Die haben Sie auch jetzt wieder nicht eingereicht. Also noch einmal die Frage: Warum nicht? Sie haben ja keine konsistente Einreichung über die beiden Studien, was die unerwünschten Ereignisse angeht.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Ja, die unerwünschten Ereignisse für die zwei Teilpopulationen und die zwei Studien haben wir dort an die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – nicht alle unerwünschten Ereignisse, sondern nur die schwerwiegenden Ereignisse – nach Preferred Terms, dann für beide Studien und beide Teilpopulationen eingegeben; die sind in der Stellungnahme zu finden, sonst nach Preferred Term und zusammen mit Preferred Terms die Häufigkeitsanalyse; das stimmt, das haben wir zum Beispiel in der Stellungnahme nicht eingereicht, das können wir auch sehr gern nachreichen und zur Verfügung stellen.

Herr Dr. Kaiser Ich will jetzt gar nicht danach fragen, was noch nachgereicht wird oder nicht. Letztendlich muss ich feststellen: Sie haben keine konsistente Einreichung der unerwünschten Ereignisse über beide Studien. Auch das, was Sie beschrieben haben, gibt es nicht genau wieder, was Sie eingereicht haben und was Sie nicht eingereicht haben. Zum Schluss haben Sie das hier ja auch noch einmal bestätigt.

Ein anderer Punkt ist: Sie haben hier weitere definierte Endpunkte zu Schmerz- und Krankheitsaktivität, gemessen mit der VAS in Ihrer Studie vorab definiert, und zu diesen haben Sie ebenfalls keine Daten im Dossier eingereicht, obwohl das relevante Endpunkte wären, was auch in der Beratung des Gemeinsamen Bundesausschusses so angegeben worden ist. Sie haben jetzt mit der Stellungnahme ein Dokument mit einem Stand von Januar 2017 eingereicht, das nicht Gegenstand des Dossiers war, in dem diese Ergebnisse jetzt zu finden sind, haben diese aber wiederum nicht in Ihre Meta-Analyse aufgenommen. Können Sie mir das erläutern?

Frau Dr. Genet (Pfizer): Nein, ich kann Ihnen nicht sagen, warum das in der Meta-Analyse nicht zu finden ist. Wir waren in der Stellungnahme so einig wie im Dossier, das heißt, wir haben versucht, keine zusätzlichen Endpunkte einzubringen, und das ist der Grund, warum Sie diese Endpunkte in dieser Stellungnahme auch nicht gefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dann die Nachfrage zum Dossier: Warum fanden Sie die für das Dossier nicht relevant? Krankheitsaktivität und Schmerz mit der VAS, obwohl Sie die in Ihrer Studie definiert hatten?

Frau Dr. Genet (Pfizer): Wir haben uns entschieden, diese Endpunkte nicht einzureichen, da wir dachten, dass wir schon genügend Informationen zu den Schmerzen im Dossier hatten. Zum Beispiel haben wir für die Remission mehrere Endpunkte eingereicht, und da ich

darüber entscheide, habe ich nur den einen oder anderen berücksichtigt. Von daher haben wir am Anfang nicht gedacht, dass wir mehrere Informationen zu diesen Endpunkten einreichen sollten.

Herr Dr. Kaiser: Kann ich noch eine weitere Frage dazu stellen? Dann sind wir nämlich bei anderen nicht eingereichten Daten zum Dossier. Sie haben ja noch Daten einer anderen Teilpopulation, und zwar derjenigen, die mit Biologika vorbehandelt sind. Sie hatten in Ihrem Dossier angegeben, dass Sie das in einem separaten Modul darstellen wollen. In einem separaten Modul haben Sie diese Ergebnisse zu der ursprünglichen Studie aber nicht dargestellt. Sie haben jetzt mit der Stellungnahme wiederum ein Dokument zu dieser Population aus der ersten Studie eingereicht, ebenfalls mit Stand von Januar 2017, was nicht Gegenstand des Dossiers war, machen jetzt aber eine Auswertung mit den Daten, die Ihnen im Januar eigentlich schon vorgelegen haben. Auch da die Nachfrage: Was ist Ihre Rationale dafür, diese Daten im Dossier vorzuenthalten und jetzt eine Meta-Analyse durchzuführen?

Frau Dr. Genet (Pfizer): Das stimmt, wir haben diese Daten für diese sogenannten Drittlinienpatienten im Dossier erst einmal nicht eingereicht. Wir haben erwähnt, dass wir diese Patienten hatten, weil diese Patientenpopulation nur 10 Prozent von unserer klinischen Studie umfasst. Das heißt, die Anzahl von Patienten an sich ist sehr gering. In der ORAL STANDARD gibt es 15 Tofa-Patienten und 19 Patienten in der Adalimumab-Gruppe und in der ORAL STRATEGY haben wir 29 Patienten in der Tofacitinib-Gruppe und 35 Patienten in der Adalimumab-Gruppe. Wir haben erst einmal im Dossier entschieden, diese Ergebnisse nicht darzustellen, weil es einfach keine signifikanten Ergebnisse gab und zwar hauptsächlich aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahl. Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung dann angemerkt, dass wir diese Daten nicht eingereicht hatten und hat gefragt, warum. Von daher hatten wir diese dann in der Stellungnahme für beide Studien eingereicht – und ja, natürlich gibt es keine signifikanten Ergebnisse für diese Drittlinienpatienten, aber unsere Entscheidung basiert ehrlich gesagt wirklich auf diesen sehr niedrigen Patientenzahlen. Das ist die genaue Begründung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zum Abschluss, nur, dass wir uns nicht missverstehen: Alle diese Dokumente, die ich erwähnt habe, haben den Stand von Januar 2017, sind also jetzt nicht erstellt worden, weil wir in unserer Bewertung darauf hingewiesen haben, und Sie haben selber im Dossier eigentlich gesagt, Sie wollen diese Daten darstellen, haben es aber nicht gemacht. Es ist völlig undurchsichtig, warum Sie das für die Biologika nicht gemacht haben. Da sind Sie auch inkonsistent im Dossier mit den Aussagen.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Wir reden jetzt über die Drittlinienpatienten, oder?

Herr Dr. Kaiser: Ich rede jetzt über die Patienten, die schon eine Biologika-Vorbehandlung hatten.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Ja, das stimmt, diese Patienten hatten wir für die ORAL STANDARD schon von Anfang an zur Verfügung gehabt, aber wie gesagt: Wir haben diese Patienten nicht eingereicht. Wir hatten auch gesagt, dass wir sie hatten. Die haben wir dann

natürlich von unserer Teilpopulation ausgeschlossen, aber wir haben diese Daten nicht eingereicht. Wie gesagt, die Begründung ist wirklich, dass die Patientenzahl, die ich gerade angegeben habe, einfach sehr niedrig ist.

Herr Dr. Kaiser: Letztendlich kann man ja nachlesen, wie Ihre Begründung im Dossier war; die entspricht dem nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Bickel bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Das hatte Herr Professor Hecken auch eingangs adressiert. Uns geht es um die Frage: Muss man die Patientengruppen B und C nicht zusammenlegen? Also eigentlich die konkrete Frage, ob eben zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologikatherapie die Patienten in einer klinisch vergleichbaren Situation sind. In der Ausgangslage hatten wir ja zwei verschiedene Patientengruppen, B und C unterschieden. Die Gruppe B umfasste die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die auf ein cDMARD nicht angesprochen haben oder es nicht vertragen haben, und die Gruppe C war ja die Gruppe, die auf mehrere cDMARDs nicht angesprochen hat. Die kommen ja dann alle irgendwie in diesen Bereich der Biologikatherapien. Würden Sie aus klinischer Sicht sagen, dass diese Patienten vergleichbar sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Kekow.

Herr Prof. Dr. Kekow (BDRh): Vielen Dank für die Frage. Ich darf für den Berufsverband, der ungefähr 500 Ärzte vertritt, Rheumatologen, antworten. Die Entscheidung für eine Biological Therapy ist immer eine individuelle. Das hatte ich auch in meiner Stellungnahme noch einmal geschrieben. Wir schauen uns den Patienten in seiner Gänze an. Wir gucken uns die Komorbiditäten und den Patienten an: Wohin wollen wir, welche Art der Remission? Da ist auch die Definition offen und immer in Diskussion: Welche Art der Remission braucht der Patient für sein Leben? Was braucht er für seine Teilhabe am Leben? Danach orientiert sich im Gespräch, in der Untersuchung, die Entscheidung für ein Biological. Um auf Ihre Frage zurückzukommen, haben wir hier in der Studie oder in der Studienbewertung eine spezielle Situation, indem Sie differenzieren zwischen einer Vorbehandlung mit einem DMARD-Basistherapeutikum oder mit zwei oder mehreren. Auch das ist eine hoch individuelle Entscheidung, und Sie wissen ja auch, dass das Ganze eine multinationale Studie ist. Da müssen wir berücksichtigen, dass die Entscheidung, wie viele Vorbehandlungen ich mache, bevor ich ein Biological nehme, in den Ländern sehr, sehr unterschiedlich ausfällt. Es gibt bestimmte Basistherapeutika, die in bestimmten Ländern völlig out sind aus verschiedensten Gründen. Sie werden in Dänemark kaum jemanden finden, der Leflunomid einsetzt. Und wenn Sie einen Patienten haben, der mehrere Vorbehandlungen mit synthetischen DMARDs hat, dann gehe ich davon aus, dass er vielleicht erst Sulfasalazin bekommen hat, dann hat man geschaut, wie es läuft, und dann hat er vielleicht Methotrexat bekommen. Es gibt aber viele Ärzte und es gibt sogar auch Leitlinien – da sind die Österreicher und die Holländer besonders forsch –, die sagen: Was soll der Unsinn? Wir behandeln primär, wenn die Diagnose steht, mit MTX, schauen uns das aber nur eine begrenzte Zeit an und switchen dann zu den Biologicals, weil sie offensichtlich doch effektiver sind und eine hohe Verträglichkeit haben. Das ist also eine sehr subjektive

Geschichte und spiegelt in vielen Varianten nur die Therapiegewohnheiten der Kollegen und auch die Therapiegewohnheiten in den Ländern wieder. Insofern finde ich diese Unterscheidung der Gruppe 2 und der Gruppe 3 nicht klinisch relevant, muss ich so sagen; ich hätte sie zusammengetan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich ergänzend Herrn Meng, der hatte sich gemeldet. Dann Frau Bickel und Herr Hälbig.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Hinsichtlich der Aufteilung möchte ich anmerken, dass Herr Professor Kekow die unterschiedlichen Gründe für die Aufteilung beschrieben hat, und wenn man sich die Gruppen anschaut, ergeben sich daraus eben unterschiedliche Gruppen. Warum? Ganz einfach: Wenn Sie ein, zwei oder drei konventionelle DMARDs mehr haben in der Behandlungsreihenfolge, sind die Patienten länger krank; sie unterscheiden sich also von der Krankheitsdauer. egal, was jetzt letztendlich die Beweggründe waren, einen Patienten nach dem ersten auf ein weiteres zu setzen oder nicht, irgendwie ist natürlich auch das klinische Bauchgefühl der Rheumatologen mit drin, das eine Rolle spielt und sagt: Der könnte noch einmal funktionieren auf so einem klassischen DMARD und auf einem weiteren, und es wird nicht gleich eskaliert in eine andere Richtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, jetzt müssen Sie noch einmal nachsetzen, ja, ja.

Frau Bickel: Es geht ja um den Zeitpunkt, wenn mehrere DMARDs schon versagt haben, und es geht um den Zeitpunkt für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, wo auch ein DMARD schon versagt hat. Also wenn ich mir dieses EULAR-Schema angucke, treffen die sich irgendwann und dann kommt eine biologische Therapie. Das habe ich jetzt so richtig verstanden, also zu diesem Zeitpunkt, also das Therapieziel für diese Patienten ist ja dann das gleiche, ich muss jetzt irgendwie biologisch behandeln, weil ich diesen einen Patienten nicht noch einmal mit einem cDMARD behandeln kann, der hat jetzt schon mehrere bekommen, das ist so inflammatorisch, dass man sagt, man muss jetzt eskalieren auf eine biologische Therapie. Die anderen mit den ungünstigen Prognosefaktoren, die schon eine DMARD-Therapie hatten, müsste man jetzt auch weiter eskalieren. Habe ich Sie so richtig verstanden?

Herr Dr. Meng (Pfizer): Wir haben diese EULAR-Empfehlung. Es gibt auch ähnliche Empfehlungen vom American College of Rheumatology, und da kann ich gleich kontern und sagen: Die haben die Prognosefaktoren, die Sie eben genannt haben, herausgeschmissen, weil sie gesagt haben: Es bringt nicht viel. Und je mehr wir in diese Materie einsteigen – ich war gerade auf dem Rheumakongress in Stuttgart, Frau Professor Zink hat da einen sehr schönen Vortrag gehalten –, je mehr wir uns damit beschäftigen, desto mehr müssen wir bekennen, dass häufig die Rheumafaktoren und die CCP-Antikörper, die ja hier angesprochen werden, gar nicht so wegweisend sind. Das Wegweisende ist die Krankheitslast zu Beginn der Therapie, sozusagen die Sachen, die wir auch nachher als Patient-Outcome messen. Wenn es dem Patienten zu Anfang der Erkrankung oder zu diesem Behandlungszeitpunkt sehr schlecht geht, dann ist das ein schlechtes prognostisches Zeichen, und wir sollen da nicht einfach mit starrem Blick auf die Laborwerte

gucken. Jeder, der viele Rheumapatienten behandelt, weiß, dass es genauso viele schlechte und schlimme Fälle gibt, die keine Rheumafaktoren und andere Prognosefaktoren in Anführungszeichen haben. Sie haben die EULAR-Empfehlungen genannt, die sind gut, man muss ja irgendwo einmal damit anfangen, aber wie gesagt, ich wiederhole mich da gerne: Die Therapieentscheidung ist eine individuelle. Das sind Empfehlungen in den Leitlinien, an denen man sich entlanghangeln kann. Es gibt Patienten, die tolerieren viel Schmerz, es gibt Patienten, die tolerieren überhaupt keinen Schmerz. Die Einschränkung über ein paar entzündete Gelenke ist für jeden Patienten unterschiedlich stark. Insofern kann man nicht einfach sagen, ich mache DAS 28, und wenn der über 3,2 ist, dann kriegt er ein Biological; das kann man so nicht sagen. Auch mit der Basistherapie ist das eine subjektive Entscheidung, da kommt es auf das Gespräch mit dem Patienten an. Wenn der Patient die Standarddosis von MTX, zum Beispiel 15 mg, nicht verträgt, dann spricht man mit dem Patienten darüber: Gibt es Einnahmefehler? Nimmt er es vielleicht morgens ein und nicht abends? Möchte er vielleicht eine Spritze haben, damit er es besser verträgt? Das sind alles Dinge, die individuell festgelegt werden, und insofern kann es sehr gut sein, dass bei dem einen Patienten die MTX-Therapie schon nach vier Wochen abgebrochen wird, weil eben der Patient so ist oder reagiert, und den anderen Patienten kann man mit guten Worten mit einer ausreichenden Beratung, mit dem, was wir Tight Control nennen – wenn wir den Patienten regelmäßig sprechen und mit ihm die Dinge klären – auch über Jahre bei dieser Therapie bei der Stange halten. Das ist also wirklich eine individuelle Geschichte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hälbig und dann Herr Kaiser.

Herr Dr. Hälbig: Ich möchte in dieselbe Richtung fragen und vielleicht ein bisschen präzisieren. Wir haben jetzt über die prognostische Wertigkeit der Marker gesprochen. Ich würde jetzt gerne mit Blick auf das Ansprechen auf JAK-Inhibitoren die Frage noch einmal reformulieren. Sind negative prognostische Marker hier prädiktiv für das Ansprechen auf JAK-Inhibitoren?

Herr Dr. Meng (Pfizer): Die Frage gebe ich einmal an die Firma weiter.

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Es gibt bislang noch wenig Daten, die untersucht haben, inwieweit die prognostischen Faktoren, die zum Beispiel für die Biologika oder andere, konventionelle DMARDs gültig sind, auch für Januskinase-Inhibitoren gültig sind. Wir haben Untersuchungen, die zeigen, dass wenn zum Beispiel ein Patient nach drei Monaten keine ausreichende EULAR-Response, zeigt, also einen Wert von über 1,2 erfährt, er mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit auch nach sechs Monaten auf dem Ziel – in der Regel dann der DAS-Remission – endet. Ansonsten gibt es bislang recht wenig Daten hierzu.

Herr Dr. PD Iking-Konert (DGRh): Vielleicht darf ich das noch einmal ergänzen aus klinischer Sicht? Es ist genau das, was Sie fragen. Das ist natürlich korrekt: Was wir uns alle wünschen, sind diese Prädiktoren, irgendwann zu entscheiden, es kommt ein Patient, ich setze ihn nach einer Zeit, sagen wir vier bis acht Wochen, nachdem er auf der ersten Therapie noch aktiv ist, auf die uns zur Verfügung stehenden vielen Therapien um. Aber diese Prädiktoren haben wir momentan noch nicht. Wir wünschen uns das im Algorithmus, wir haben es aber noch nicht. Und was aus klinischer Sicht wirklich wesentlicher ist, ist das,

was der Herr gerade sagte, ~~dass~~ das initiale klinische Ansprechen, das Delta von dem, von wo der Patient kommt in den ersten Wochen. Das gibt Ihnen als Patient oder als Therapeut ein gutes Gefühl: Wie wird er weiter laufen? Hat er respondiert? Kommt er von einer Aktivität von 6 zum Beispiel auf 3? Das ist der viel entscheidendere Parameter als die eben schon angesprochenen serologischen Parameter.

Noch einmal zu der Leitlinie: Es ist ganz wichtig – Herr Kekow hat das auch gesagt –, die Leitlinie gibt uns nur ein loses Gestell, eine Empfehlung, wie man das macht. Das heißt nicht zwangsläufig, dass jeder Patient mit einem schlechten Prognosefaktor – Sie hatten es selber gesagt: Antikörperstatus, hohe Ausgangsaktivität, Erosivität zu Beginn – dass der grundsätzlich zu Monat drei auf einem Biologikum landen muss. Es ist nur eine Empfehlung, dies früher zu tun als wenn du die Faktoren nicht findest. Es ist eine Empfehlung, kein Muss, sodass ich persönlich auch finde, dass die Aufspaltung in diese Gruppen in den Studien, um dann die Populationen statistisch sehr klein zu bekommen, eine gewisse artifizielle Vorgehensweise hat, was der Klinik so letztlich nicht entspricht. Es spielen ganz andere Faktoren eine Rolle wie persönlicher Patientenwunsch, Co-Morbiditäten, die in vielen Einzelfällen viel relevanter sind als die von Ihnen und von dem Dossier zitierten Risikofaktoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hälbig und dann Herr Kaiser, dann Frau Müller. Das spricht also auch für die gemeinsame Betrachtung mit Herrn Meng. – Bitte.

Herr Dr. Hälbig: Selbstverständlich gehen wir nicht davon aus, dass wir jetzt einfach die relevanten prognostischen Marker anschauen und dann die Therapieentscheidung entsprechend fällen, sondern das ist natürlich komplexer. Trotzdem ist unsere Aufgabe hier ja, Faktoren zu identifizieren, die Therapieentscheidungen ermöglichen, und dann eben im Rahmen der Nutzenbewertung hier auch systematische Einflussfaktoren und also Prädiktoren zu identifizieren. Wenn Sie sagen, nach mehreren Wochen, wissen Sie, in welche Richtung das geht. – Ja, das glauben wir gerne. Da ist aber die Therapieentscheidung ja gefallen. Was uns interessiert, ist ja die Phase davor.

Ich möchte jetzt noch einmal konkret mit Bezug auf die Anzahl und die Dauer der Vortherapien fragen. Wir würden sie ebenfalls, nehme ich an – das muss ich nach dem, was Sie jetzt ausgeführt haben; ich möchte es aber trotzdem fragen – behaupten wollen, dass Anzahl und Dauer der Vortherapien keine Prädiktoren für das Ansprechen auf JAK-Inhibitoren sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Iking-Konert, bitte.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Wahrscheinlich ja, wenn Sie so fragen, sind die Anzahl und vor allen Dingen die Dauer der Vortherapie entscheidend, und dann muss man ja mutmaßen, auch die Dauer möglicherweise der insuffizienten Vortherapie, und der durch die Dauer der Entzündung eingetretene kumulative Schaden ist in der klinischen Praxis ein negativer Prädiktor für ein gutes Outcome. So würde ich das aus der Praxis sehen, ja. Wie sich das jetzt in den Tofacitinib-Studien statistisch darstellt, das mögen andere beurteilen. Aber ja, je länger ein Patient insuffizient auf einer Therapie war und je länger er kumulative Krankheitslast hat, desto schlechter spricht er mutmaßlich auch auf die nächste Therapie an.

Das ist ja unser Therapieprinzip, früh nachzusteuern und dann eben im Algorithmus früh zu intervenieren, um Krankheitslast dann zu senken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Professor Kekow, dann Herr Meng.

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Ich darf noch ergänzen – das hat Herr Meng vorhin auch gesagt –, dass ja die Menge der Vortherapien direkt mit der Länge der Erkrankung korreliert. Insofern ist da schon dieser Prognosefaktor enthalten, allein weil die Krankheit schon länger besteht; denn das ist klar: Jedes Jahr Kranksein, auch mit geringer Aktivität, ist ein negativer Einflussfaktor auf das Ganze. Wie gesagt, mit diesen Prädiktoren müssen wir sehr vorsichtig sein. Entscheidend ist wirklich, wie schnell wir den Ausgangszustand des Patienten in den Griff bekommen.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Vielleicht letzte Ergänzung zu dem Thema: Sie müssten dann aber wirklich noch einmal trennen, ob die Vortherapie wegen persistierender Aktivität beendet worden ist oder ob die vielen Vortherapien wegen unzureichender Verträglichkeit beendet worden sind; denn es kann ja gut sein, ein Mensch hat fünf Vortherapien, war eigentlich immer in der Remission, hat aber das erste wegen Leberwerten, das zweite wegen Polyneuropathie, das dritte wegen Schwangerschaftswunsch beendet. Dann hat er zwar vier Vortherapien, muss aber nicht zwangsläufig kränker sein als jemand, der nur eine Vortherapie hatte und eine persistierende hohe Aktivität hat. Also, da muss man aus klinischer Sicht wirklich unterscheiden: Es ist nicht allein numerisch die Anzahl der Therapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das spricht also auch für die gemeinsame Betrachtung. – Herr Meng, bitte.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Ich möchte erst einmal ganz direkt darauf eingehen: Das ist natürlich häufig schwer zu trennen. Es ist oft eine Mischung aus Unverträglichkeit und Nichtwirksamkeit. Also ist es da natürlich häufig schwierig, eine genaue Zuordnung zu machen. Ansonsten reden wir natürlich über Therapien in erster Linie, aber wichtig ist hier auch noch einmal zu sagen, wie wichtig es ist, die frühe Diagnose zu stellen; dabei sind enorme Fortschritte gemacht worden.

Herr Kekow hat schon erwähnt: Letzte Woche war der Rheumakongress und Frau Zink vom deutschen Rheumaforschungszentrum hat dort beeindruckende Daten vorgestellt, wie die Krankheitsaktivität im Durchschnitt von über 6, was wirklich eine hohe Krankheitsaktivität ist, auf unter 3,2 nach unten gegangen ist, nach der Definition für niedrige Krankheitsaktivität nach dem DAS. Insofern kann man das, was jetzt von den vielen Daten gesagt wurde, auch konkret, was das Tofa betrifft, darauf projizieren, sodass man sagen kann: Je früher man behandelt, desto besser. Aber wir haben auch gezeigt, sowohl in der Zweitlinientherapie – also nach MTX und/oder Versagen auf mehrere konventionelle DMARDs, als auch nach Biologikaversagen, wozu wir mittlerweile viele Daten haben, was passiert nach dem ersten TNF-Blocker, ist es dann sinnvoll, noch einen zweiten einzuführen oder das Therapieprinzip Richtung IL-6- oder B-Lymphozytendepletion zu stoppen – also Rituximab. Da konnte man durchweg zeigen, dass da also auch signifikante Therapieansprecher zu verzeichnen waren nach einfachem oder mehrmaligem Biologikaversagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Aber um es noch einmal ganz klar vom Berufsverband und von der Fachgesellschaft zu hören: Sie sagen, die strikte Trennung zwischen den Gruppen B und C ist in dieser Form jedenfalls aus Ihrer Sicht als problematisch zu betrachten. Hier muss man die Spezifitäten des Einzelfalles sehen, und wir haben keinen sicheren Prädiktor, der sich aus ungünstigen Prognosefaktoren ergibt oder aus einer Reihe von Vortherapien, die über die Zahl eins hinausgeht, aus dem sich dann Rückschlüsse auf unterschiedliches Patientenklientel ableiten ließe. Das ist für uns eine ganz elementare Frage, das sage ich an der Stelle ausdrücklich; deshalb insistieren wir auch an dieser Stelle, und da wäre es also ganz wichtig, aus Ihrer Sicht eine klare Aussage zu bekommen. Ob wir die dann teilen, ist eine völlig andere Frage; aber darüber kann man sich ja dann trefflich streiten, ob diese Trennung sinnvoll oder weniger sinnvoll ist. Und so habe ich Sie jetzt trotz aller Relativierung verstanden, ist das richtig? – Herr Kekow und dann noch einmal Herr Iking-Konert.

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Genauso ist es. Ich sehe keinen gravierenden Unterschied zwischen den beiden Gruppen, um daraus statistische Schlüsse zu ziehen. Und es ist ja noch weiter differenziert worden: nach dem Alter der Patienten, da wurde eine Grenze bei 65 gezogen. Also wann sie in Rente gehen oder nicht, die Rheumatiker. Und die schlechtere Gruppe war dann die jüngere Gruppe. Und das war auch die Gruppe, die weniger Vortherapien hatte. Das ist ja eigentlich so nicht zu erwarten. Eigentlich müsste es ja umgekehrt sein, dass die Patienten, die besonders alt sind und besonders viele Vortherapien haben, eher Nebenwirkungen zeigen. Und das ist hier bei dieser kleinen Auswertung, wenn ich das so sagen darf, nicht der Fall. In der einen Untersuchung, die zu Tofacitinib publiziert ist, hat man auch nach Confoundern für Nebenwirkungen gesucht, und da hat man ganz klar das Alter als Risikofaktor gefunden. Und dass das Alter ein ganz kardinaler Risikofaktor ist, sagen auch andere epidemiologische Daten und auch die Daten hier aus der Kerndokumentation in Berlin, wie zum Beispiel auch bei der Osteoporose, da haben wir uns ja inzwischen von der Knochendichtemessung getrennt und gucken eigentlich nur in den Pass, wie alt der Patient ist. So ähnlich ist das auch in der Rheumatologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also die Knochendichte hätten Sie besser außen vorgelassen. Darüber haben wir gerade 24 Stunden diskutiert, aber auch umsonst. – Bitte schön.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Ich möchte mich dem anschließen und noch einen allgemeinen Satz zu Daten von Sicherheit sagen. Er hatte es ja schon angesprochen: Wir sind auf Kongressen natürlich immer sehr interessiert, was uns die Firmen aus ihren Studien zu ihrem Sicherheitsprofil zeigen, ob es Signale gibt. Was wir aber immer sofort fragen, ist: Wo ist das wahre Leben? Denn wir wissen, dass die Patienten hier in der Studie letztlich artifiziell sind, die sind eigentlich viel zu gesund im Vergleich zu dem, was wir im wahren Leben behandeln. Das wissen wir aus den deutschen Registern hier aus Berlin, dass nur jeder dritte Mensch, den wir in Wahrheit mit diesen Medikamenten behandeln, überhaupt in diese Studien kommt, sodass wir immer fragen: Wo sind eure Registerdaten? Kommt bitte in zwei Jahren wieder, und wenn ihr echte Daten aus Long-Term-Extension und Registerdaten habt, dann sind wir zufrieden und trauen den neuen Substanzen. Letztlich schließe ich mich dem auch an, dass die statistischen Rechnungen, die wir hier haben, mit diesen Gruppen –

Dass plötzlich jüngere Menschen ein höheres Risiko haben sollen als ältere Menschen, das widerspricht völlig der klinischen Realität, die wir erleben, und auch dem, was wir aus den Registern sehen. Insofern ist meine Interpretation solcher Berechnungen, dass die Fallzahlen zu klein sind. Aber noch einmal: Statistiker sitzen hier in der Runde, das ist nicht meine Aufgabe. Das ist meine Interpretation dieser Zahlen, dass die statistischen Dinge einfach aus den kleinen Gruppenzahlen unter Negierung von Tausenden von Patienten, die schon über Jahre behandelt sind, zustande kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. Jetzt noch einmal zu der Unterteilung: Herr Meng. Dann geben wir in der Fragerunde weiter: Herr Kaiser, Frau Müller, Herr Hälbig, Frau Groß.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Ich möchte ausdrücklich noch einmal hervorheben, wie wichtig diese Real-Life-Daten sind. Vom ersten Tag an wird das Tofacitinib in dem RABBIT-Register mit dokumentiert. Ich halte das für sehr, sehr wichtig und, wie eingangs schon gesagt, haben wir natürlich hier den Vorteil der schon vielen, vielen Anwendungen aus den USA, aber auch aus der Schweiz, wo es ja schon seit 2012 oder 2013 erfolgreich angewendet wird. Und da gibt es auch ein Register CORRONA, wo man schon erste Auswertungen hat, wo man also diesbezüglich auch bei den Nichtvorselektierten, die natürlich häufig viel kränker sind und die eine oder andere Begleitmedikation haben – wie eben richtig gesagt wurde vom Kollegen Iking-Konert –, die da eben vorselektiert und durch Ein- und Ausschlusskriterien limitiert sind. Also diese Datenbasis ist recht umfangreich, und bislang gibt es da keine Signale, die eine Abweichung hinsichtlich des bekannten Sicherheitsprofils der Biologika erkennen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser bitte.

Herr Dr. Kaiser: Mein eigentlicher Punkt sind die Patientenpopulationen. Nur kurz, weil Sie die kleinen Fallzahlen angesprochen haben: Also erst einmal ist die Grenze von 65 Jahren eine in der Studie vordefinierte, also vom Hersteller im Protokoll festgelegt worden, keine, die das IQWiG erfunden hätte. Kleine Fallzahlen führen eher dazu, dass es schwieriger ist, solche Unterschiede aufzudecken, also ist das Argument kleiner Fallzahlen eigentlich an der Stelle nicht gegeben. Ob das nichtsdestotrotz ein Artefakt ist, ist eine andere Frage, aber die kleinen Fallzahlen sind hier kein Argument.

Ich würde gerne noch einmal zu der Population kommen. Ich habe Sie schon so verstanden, dass Sie sagen: Das, was hier die Population 2 und 3 charakterisiert, ist nicht zwingend ein Merkmal, das tatsächlich ein unterschiedliches Therapieergebnis nach sich ziehen würde, deswegen würde man diese Population nicht zwingend trennen. Ich habe Sie aber auch so verstanden, dass es innerhalb dieser Population 2 und 3 auch nicht zwingend so ist, dass ein Biologikum die angemessene Therapie ist, sondern dass das es da in einer Situation nach dem ersten klassischen DMARD durchaus auch eine Möglichkeit gibt, abhängig davon, was man erreichen möchte, was der Patient/die Patientin erreichen möchte, was die konkrete Situation ist, was auch der Grund für den Wechsel des vorherigen DMARDs ist, durchaus auch ein erneutes klassisches DMARD sein kann. Das heißt, für mich würden dann nicht die Populationen 2 und 3 einfach verschwimmen und zusammengefasst werden, sondern man müsste im Grunde genommen die möglichen Therapien an dieser Stelle schon auch individuell erweitern auch auf eine nicht-biologische Therapie. Zumindest ist dies das, was

ich bei Ihnen jetzt mitgenommen habe. Sonst würden Sie ja sagen, jeder, der ein klassisches DMARD hatte, müsste zwangsläufig auf eine biologische Therapie umgestellt werden; das wäre dann ja die Zusammenfassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Kekow und dann – –

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Ich glaube nicht, dass das die Frage ist. Das ist eine klinische randomisierte Studie, die Patienten mussten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, fertig aus. Da waren diese ganzen individuellen Sachen hinten angestellt. Das war die Entscheidung des Principal Investigators, zu sagen: Der ist geeignet für die Studie. Dann muss der Patient zustimmen und fertig ist die Geschichte. Das andere sind Dinge, die sich außerhalb der Studie befinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, aber ich hatte gerade gar nicht von der Studie geredet. Das wäre dann die zweite Fragestellung, inwiefern eine Studie geeignet ist. Ich habe erst einmal davon geredet – und das ist unabhängig von jeder Studie – wie die Populationen hier für die Bewertung für die Fragestellung beschrieben werden. Es können ja zukünftig auch andere Studien kommen. Und ich habe Sie – noch einmal – so verstanden, dass Sie sagen: Das Merkmal der Anzahl dieser Vorbehandlungen ist im Grunde genommen keins, das für Sie zu einer Trennung führen würde. Sie haben aber beide gleichlautend auch gesagt, dass diese Patienten nicht zwingend ein Biologikum in dieser Situation bekommen würden, sondern dass man individuell sehen würde, was eigentlich jetzt die richtige Therapie ist. Lassen Sie jetzt wirklich einmal die Studie außen vor, denn das ist eine Fragestellung, die erst danach kommt.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Die Sache ist ja die: Die Patienten mussten eine bestimmte Krankheitsaktivität nachweisen, um sich für die Studie zu qualifizieren, und das war das Kriterium. Wie gesagt, ich kann es noch einmal wiederholen: Wenn ich mit einem Patienten über eine Studienteilnahme spreche, da kann ich ihm anbieten: Hier haben wir eine neue Substanz, die scheint sehr erfolgversprechend zu sein, wenn ich mir die Phase-II-Ergebnisse angucke. Dann wird der eine Patient sagen: Okay, das interessiert mich, da mache ich mit. Und ein anderer Patient wird sagen: Da mache ich nicht mit, da werde ich dann unter den anderen Therapien etwas aussuchen und bei den hohen Krankheitsaktivitäten, die hier dokumentiert sind vom Sponsor der Studie, da ist es durchaus indiziert, ein Biological zu nehmen; es muss nicht ein JAK-Inhibitor sein, das ist vollkommen in Ordnung.

Herr Dr. Kaiser: Meine Frage haben Sie nicht beantwortet, weil Sie jetzt wieder auf die Einschlusskriterien der Studie gegangen sind.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Ja, Sie haben natürlich recht. Es wird Menschen geben in Deutschland, die sind mit einer Substanz, mit MTX behandelt von mir aus, und gehen dann aufgrund von hoher Krankheitsaktivität, Prognosefaktoren, persönlichem Wunsch, Co-Morbiditäten, direkt auf ein Biologikum heutzutage. Das ist so. Es wird auch Menschen geben, die haben die konventionellen Medikamente durch und dann ist es letztlich eine

müßige Frage „Könnte ich den mit weiteren konventionellen Mitteln behandeln?“, weil dann es plötzlich gar keine mehr gibt, und Sie müssen ihn auf ein Biologikum stellen, denn es gibt ja letztlich nur drei oder vier zugelassene konventionelle DMARDs. Das heißt, in der Realität wird es beide Situationen geben.

Herr Dr. Kaiser: Ich rede gerade von der dritten Situation; das ist genau die Population 2. Was Sie gerade beschrieben haben, ist eigentlich die Population 3. Kann ich alles nachvollziehen. Also Sie haben im Grunde genommen keine Optionen mehr mit den klassischen DMARD und Sie haben auch eine Situation, wo Sie erst ein klassisches DMARD hatten und aufgrund persönlicher Umstände und aufgrund der Krankheitslast sagen: Hier ist ein Biologikum indiziert. Eine andere Situation ist aber eine, die dazwischen liegt, und auch diese Situation gibt es ja für das Medikament, was im Grunde genommen die Population 2 ist. Und da haben Sie eben in Ihren Ausführungen vorher gesagt: Diese Patienten brauchen nicht zwingend ein Biologikum – das haben Sie gerade auch noch einmal bestätigt – Da ist die Frage: Was bedeutet diese künstliche Zusammenfassung der Populationen? Was würde das bedeuten? Wäre das eine einfache Zusammenfassung der Populationen? Oder würde das bedeuten, dass man für diese Population, auch für diese mittlere Gruppe, die ich gerade beschrieben habe, eben eine andere Option eröffnen würde? Sie haben ja gesagt, es gibt die Patienten, die auch nach einem klassischen DMARD noch ein zweites klassisches DMARD nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel. – Das ist die A, oder? Das müssen wir glaube ich auch intern diskutieren, wenn das hier der Streitpunkt ist. Ich erinnere nur an die Zulassung, da steht ja nur banal drin „die ein oder mehrere“. Und die Frage steht jetzt: Ist „ein oder mehrere“ eine Gruppe oder teilen wir das? Und da steht „ein oder mehrere“, weil es dahinter eine medizinische Ratio gibt, dann teilen wir das in unterschiedliche Untergruppen, aber ich denke, da brauchen wir die kontrovers-fruchtbaren Diskussionen zwischen den Bänken nicht vor Publikum zu führen. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Eine andere Frage, oder – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schreibe ich Sie jetzt hier auf die Rednerliste. Dann haben wir Herrn Hälbig, dann Frau Müller, Frau Groß und Frau Bickel.

Herr Dr. Hälbig: Ich möchte jetzt nicht nach der Gruppenunterscheidung fragen, aber trotzdem diesen Themenkomplex noch einmal adressieren. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Iking-Konert, haben Sie eben gesagt, dass die Anzahl und die Dauer der Therapien prädiktiv für das Ansprechen auf JAK-Inhibitoren ist. Das war unsere konkrete Frage. Wir haben Sie so verstanden, dass das sozusagen prädiktive Faktoren sind. Ich möchte jetzt nicht auf die Gruppenunterscheidung direkt anspielen.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Dann habe ich mich entweder falsch ausgedrückt oder Sie haben es falsch verstanden. Ich habe aus dem klinischen Alltag gesagt, das Nichtansprechen auf viele Vortherapien über längere Zeit ist ein Negativprädiktor für das Gesamt-Outcome. Weil Sie erfahrungsgemäß – ich hatte es gesagt – über die kumulative Krankheitslast bereits mehr Schaden akkumuliert haben und dann ein schlechteres Outcome haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Kekow ergänzend.

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Wenn ich noch einmal auf Ihre Frage zurückkommen darf – vielleicht habe ich es jetzt richtig verstanden. Ich versuche es einmal, überspitzt zusammenfassen, dass Sie den Verdacht äußern, dass ein Teil der Studienpatienten sich eigentlich gar nicht hätte qualifizieren dürfen für eine Biologikatherapie. Der Arzt hat die Entscheidung zu früh getroffen, gleich nach MTX.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Herr Dr. Kaiser: Nein, nein, das war gar nicht mein Punkt. Wirklich, ich bin weg von der Studie gerade, weil ich glaube, dass genau das immer die Art der Durchführung der Studie ist, die verhindert, dass man sich genau überlegt, wie die Gruppen zu definieren wären. Aber das war gar nicht mein Punkt.

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Also ich darf noch einmal ergänzen: Die Frage ist ja, wie lange jemand auf MTX ist. Es gibt viele Gründe, den Patienten von MTX runterzunehmen. Das können die Leberwerte sein, die hatten wir schon genannt, das kann die beginnende Niereninsuffizienz sein, das kann die Übelkeit sein. Da sind auch subjektive Momente drin. Und das ist in jedem Fall einzeln zu entscheiden. Es kann durchaus sein, dass einer nur MTX als Vortherapie hatte und dann in die Studie gekommen ist, den man eigentlich vielleicht früher schon hätte umstellen müssen auf eine Biological-Therapie oder auf eine mögliche JAK-Therapie. Das können wir so nicht sagen, da müsste man in jeden Fall einzeln reingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller, Frau Groß, Frau Bickel.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eigentlich auch zu etwas Anderem fragen. Ich weiß nicht, ob Frau Bickel das auch fragen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Frau Bickel wollte auch etwas Anderes, glaube ich.

Frau Dr. Müller: Zur ORAL STRATEGY-Studie war das auch? Dann würde ich an Frau Bickel weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ja schon einmal gut, wenn alle schieben. – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Noch einmal eine Frage. Sie haben ja gesagt, dass die ungünstigen Prognosefaktoren ein Stück weit ihren Stellenwert bei der Therapieentscheidung in Bezug auf Laborwerte verloren haben, dass sie also eher die Entscheidung treffen „Liegt eine hohe Krankheitslast vor?“ und dass das eigentlich der entscheidendere Faktor gegenüber den prognostischen Faktoren und auch die Anzahl der Vortherapien ist. Das würde ich ganz gerne noch einmal so von Ihnen bestätigt haben, ob ich das richtig mitgenommen habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Kekow.

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Das haben Sie, glaube ich, richtig verstanden. Ich möchte aber noch einen Faktor nennen, und zwar die Erosivität des Patienten. Das ist noch eine Sache, die wir gar nicht besprochen haben. Wenn der Patient bei der Vorstellung beim Arzt im Röntgenbild Auffälligkeiten zeigt wie Erosionen, Osteolysen im Knochen, dann ist das schon ein Alarmzeichen, sodass man hier daran denkt, eher die Therapie umzustellen oder zu eskalieren, als wenn der Patient seit fünf Jahren keine einzige Osteolyse zeigt – was natürlich für den Patienten sehr schön ist, aber das würde auch, sagen wir mal, ein bisschen Gas vom Pedal nehmen. – Danke.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Dieser Therapiealgorithmus – Sie hatten die EULAR-Leitlinie ja schon zitiert, wo das ja aufgeteilt wird, als Vorschlag, wohlgemerkt, für den Therapeuten, möglicherweise bei einem besonderen Patientenkollektiv die Therapien mit dem Biologikum zeitlich vorzuziehen. Dieser Therapiealgorithmus steht zur Diskussion, und wir sitzen morgen in Frankfurt mit der Fachgesellschaft, um genau diesen Therapiealgorithmus zu überdenken, weil Sie fragten: Ist das in Deutschland in der Leitlinie schon so eradiziert? Dazu könnte ich vielleicht morgen Abend mehr sagen, weil das wird zumindest gerade diskutiert, dass alleinig die Krankheitsaktivität und alleinig das Ziel Remission und das Agieren an Krankheitsaktivität unabhängig von diesen Faktoren der ausschlaggebende Parameter sein dürfte. Also in der europäischen Leitlinie steht das ja noch drin, in der revidierten deutschen Leitlinie, um es zusammenzufassen, das wird genau gerade diskutiert im Therapiealgorithmus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Groß, dann Frau Bickel, dann Herr Meng.

Frau Groß: Nicht direkt eine Nachfrage, aber eine ergänzende Frage. Bei den Patienten, bei denen Sie dann ein Biologikum in Erwägung ziehen, sind aber im Prinzip auch die, für die ein JAK-Inhibitor infrage käme. Sie würden das nicht als Alternative sehen, entweder ein weiteres konventionelles DMARD oder ein JAK-Inhibitor, sondern die beiden haben aus Ihrer Sicht den gleichen Stellenwert im Sinne einer Eskalation. Das wäre noch eine Frage, die mich interessiert.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Wenn Sie jetzt fragen, was die Leitlinie sagt, dann ja, sie stellt momentan die Biologika, die wir seit 15 Jahren haben auf eine Ebene vom Zulassungs- und Empfehlungsstatus mit den JAK-Inhibitoren. Wenn Sie mich fragen, wie ich es persönlich mache, dann ist es – ich will mich hier nicht herausreden – tatsächlich wieder so, was auch der Patient wünscht. Wir hatten es eben gerade gehört: Es gibt viele Menschen, die sitzen vor mir und sagen: Endlich gibt es wieder eine Tablette, ich möchte keine Spritzen. Das sind dann wieder die individuellen Faktoren. Die meisten Therapeuten in Deutschland dürften – das ist meine persönliche Einschätzung – mit den neuen Medikamenten noch etwas zurückhaltender sein, genau um noch mehr Erfahrung zu bekommen. Aber noch einmal nach Leitlinie sind sie an der Stelle im Algorithmus gleich positioniert. Und dann steht immer in der europäischen Leitlinie drin „*Common Practice would be to start* ein Biologikum wegen der mehr Erfahrung“. Das ist Stand 2017.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel ergänzend.

Frau Bickel: Sie sprachen ja gerade davon, dass sich möglicherweise die Leitlinienempfehlungen auch ändern. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass ein ausschlaggebender Faktor die Krankheitsaktivität ist und dann für die Entscheidung zu einer biologischen Therapie oder jetzt dieser neuen Therapie. Also eine hohe Krankheitsaktivität, unabhängig wie viele Vortherapien ich hatte, unabhängig davon, ob ich da möglicherweise vorher ungünstige Faktoren habe, führt dann dazu, dass ich jetzt dann auf eine biologische Therapie umstelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Kekow.

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Sie sollten nicht immer nur auf die Zahlen gucken. Die Frage ist, wie die Vortherapien gewirkt haben und welche Nebenwirkungen wir haben, welche Kontraindikationen wir haben. Und danach kann das Portfolio an möglichen Nichtbiologika ganz klein sein, es kann aber auch sein, dass wir alle möglichen Therapien machen können. Das ist sehr unterschiedlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wir müssen jetzt einmal ein bisschen Struktur hier hereinbringen. Wollen Sie dazu? – Dann habe ich Herrn Meng, Herrn Behmer dazu, und dann würde ich den Sack an der Stelle einmal zumachen, weil wir immer stärker, sage ich mal, in den Treibsand kommen.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Was noch einmal die ungünstigen Prognosefaktoren angeht: Sicherlich, die hohe Krankheitsaktivität ist ganz entscheidend, aber nach wie vor als unabhängige Prädiktoren die Anti-CCP, also die Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid. Man sieht es eben auch in den Auswertungen, dass das mit einer aggressiveren in Anführungszeichen effizienteren Therapie – das ist das bessere Wort –, dass nach den Auswertungen von Patienten, die so eine Therapie bekommen, unterrepräsentiert sind in Bezug auf Rheumafaktornegativität oder, mit anderen Worten, rheumafaktornegative Patienten bekommen seltener eine Biologikatherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, aber jetzt auch als Ratschlag an Sie, Herr Behmer, Sie sprechen jetzt für das Unternehmen Pfizer, nicht als Experte für allgemeine Betrachtungen zur Rheumatoiden Arthritis. Ich bemerke auch nur – das sage ich aber wirklich unparteiisch – hier einen gewissen morbiden Charme, der sich so sehnt nach möglichst vielen Subgruppen. Das stelle ich aber nur einmal so einfach objektiv fest, ohne damit jedwede Äußerung in irgendeiner Form präjudizieren zu wollen. – Bitte schön, Herr Behmer.

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Ich möchte noch eine Ergänzung machen Richtung der Frage von Herrn Hälbig, die sich ja auf die Prädiktoren oder Marker für das Erreichen einer klinischen Remission bezog. Ich erwähnte eben die EULAR-Response – wichtig –, die wir in den Studien gefunden haben zu Tofacitinib. Es gibt natürlich noch einen anderen Punkt, den man hier nicht vergessen sollte, und das ist die radiologische Progression. Und wir haben auch hierzu Subgruppenanalysen gemacht, einer Studie, wo wir durchaus gesehen haben, dass die Zahl der sogenannten Prognosefaktoren, ob es jetzt Autoantikörper sind, ob es erhöhtes CRP ist, ob es schon vorbestehende Erosion ist oder ob es die hohe Krankheitsaktivität ist, also ein DAS über 5,1 zum Beispiel ist, dass es sehr wohl Unterschiede gibt, was die

Hemmung der radiologischen Progression gerade bei diesen Risikofaktoren von Tofacitinib angeht. Je mehr Prognosefaktoren vorhanden sind, desto intensiver oder desto stärker war die Hemmung ausgeprägt. Das jetzt nur noch einmal konkret dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur als Nachfrage zu diesen Subgruppenanalysen: n = 1 pro Gruppe?

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Es waren deutlich größere Zahlen. Ich kann sie jetzt aus dem Kopf nicht nennen, aber es waren relevante Zahlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): n = 3 oder n = 4. Okay, alles klar.– Frau Müller und dann Frau Bickel. – Bitte, Frau Bickel.

Frau Bickel: Mich würde jetzt doch einmal diese nachgereichte Studie ORAL STRATEGY interessieren. Sie haben ja angegeben, dass Sie das zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht fertigstellen konnten. Gleichwohl mussten wir vernehmen, dass Sie schon eine Publikation Mitte Juni veröffentlicht hatten. Da würden mich jetzt doch noch einmal diese Timelines interessieren. Ich meine, Sie konnten eine Publikation in Gänze fertigstellen, aber Sie konnten diese Studie nicht für das Dossier aufbereiten. Das würde mich doch noch einmal interessieren, wie das zusammenpasst.

Frau Schmitter (Pfizer): Wie schon eingangs gesagt, hätten wir die Ergebnisse der ORAL STRATEGY gerne mit dem Dossier eingereicht; aber – das möchte ich noch einmal sagen –, die Auswertung, die wir für das Dossier brauchten, auch für die beiden Teilpopulationen, lagen uns zu dem Zeitpunkt der Einreichung noch nicht vor. Die letzte Patientenvisite war im Dezember 2016, und dann wurde angefangen, die Daten aufzubereiten, sodass man sie auswerten kann. Wie üblich hat man zuerst den primären Endpunkt ausgewertet und dann ab Mitte März sowohl zeitgleich angefangen, für die Publikation die Auswertung zu machen, als auch die, die wir für das Dossier benötigt haben. Aber die finalen Auswertungen lagen uns erst nach Markteintritt vor. Es wurde parallel an beiden Sachen gearbeitet, aber es sind einfach andere Auswertungen, deswegen war es nicht möglich, sie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung einzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich Frau Müller zur Nachfrage und dann Herrn Clausen für die Patientenvertretung.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch einmal eine Nachfrage zu dem, was Sie gerade dargestellt haben. Sie haben gesagt, Sie hatten ich glaube Last Patient Out im Dezember 2016, ist das richtig? Haben dann mit dem Data-Cleaning gestartet, hatten das fertig, ich wiederhole es noch einmal, für einen primären Endpunkt im März. Ist das richtig? Oder haben damit angefangen. Auf jeden Fall haben Sie ab Mitte März parallel angefangen, an der Veröffentlichung zu arbeiten. Jetzt ist meine Frage: Wann hatten Sie alle Daten, also nicht nur zum primären Endpunkt clean? War das vor oder nach dem Start der Arbeit an der Veröffentlichung, sprich, haben Sie saubere Daten verwendet, oder waren die noch vorläufig? Wann war das Datum des Database-Lock und wie lange haben Sie von Dezember 2016 insgesamt für das Data-Cleaning gebraucht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schmitter, bitte.

Frau Schmitter (Pfizer): Zu dem primären Endpunkt: Der lag im Februar vor. Da gibt es auch die Pressemitteilung. Und das komplette Aufbereiten der Daten, sodass mit den Daten für die Analysen sowohl für die Publikation, als auch für das Dossier angefangen wurde, die waren zum 15. März verfügbar. Den genauen Zeitpunkt des Datenbank-Logs kann ich Ihnen gerade leider nicht sagen. Die Auswertungen, wie wir sie für das Dossier eingereicht haben, lagen später, nach Dossiereinreichung Mitte Mai vor. Es wurde aber an der Publikation im Vorfeld schon gearbeitet, der Grobtext schon vorher geschrieben, sodass nachdem die bereinigten Daten und Auswertungen da vorlagen, sozusagen der Lückentext gefüllt werden musste. Methodik und so kann man ja vorher schreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Also Sie haben parallel schon eine Veröffentlichung auf vorläufige Daten geschrieben, und in dem Moment, wo Sie sozusagen die entsprechenden Auswertungen hatten und cleane Daten, haben Sie die eingefüllt.

Frau Schmitter (Pfizer): Ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, ja, Sie wollten das noch einmal bestätigen. Okay. Herr Clausen bitte.

Herr Dr. Clausen: Ich hätte zwei Fragen. Die erste ist, eine, glaube ich, sehr schnell zu beantwortende Verständnisfrage, und zwar geht es um die Fragen zu ORAL STRATEGY. Im Dossier vom IQWiG war ja für die Patientengruppe 2 ein Nachteil gefunden worden; für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse steht hier „zuungunsten“, und jetzt in den Unterlagen, die hier beim G-BA eingereicht wurden, da steht auf Folie 3, dass es keine Bestätigung der erhöhten SUE-Rate aus der Studie ORAL STANDARD gibt. Bezieht sich das dann wieder auf die Patientengruppe 2 oder ist das die Zusammenfassung 2 und 3 oder ist das die Patientengruppe 3?

Frau Dr. Genet (Pfizer): In der Studie ORAL STRATEGY gibt es überhaupt keinen Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab, was die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse angeht, egal ob die erste Teilpopulation, zweite Teilpopulation oder sogar gesamte Population.

Herr Dr. Clausen: Andere kurze Frage: Sie hatten ja noch zu Anfang erwähnt – das teilen wir auch –, dass die Verfügbarkeit eines oralen Medikaments für die Patienten von Interesse ist. Also das bekommen wir natürlich auch mit, wir hören das, aber wir haben nicht viele Daten dazu. Nun gibt es einerseits diese Angst meinetwegen vor Spritzen, dass man keine Tablette will, aber es gibt ja auch noch schwerwiegendere Gründe, nämlich, dass jemand nicht mit einem Biologikum auf Reisen gehen will oder eben, wenn er viel im Ausland arbeitet, auf Dienstreisen gehen will. Haben Sie irgendwelche belastbaren Daten, inwieweit die Tatsache, dass jemand auf die Kühlkette eines Biologikums angewiesen ist, auch seine Teilhabe an der Freizeit, an seinem Leben, an seinem Arbeitsleben beeinträchtigt?

Herr Dr. Meng (Pfizer): Ja, eine wichtige Frage. Belastbare Daten, dass ich Ihnen jetzt eine Quelle nennen kann und Prozente, nicht, aber ich kann Ihnen sagen, dass persönlich an mich sehr häufig diese Fragen und Wünsche herangetragen wurden seit 2001. Seit 2000 bin ich für das Etanercept verantwortlich. Und es war immer und ist zunehmend ein Punkt geworden, da komme ich hin, die Patienten werden zum Glück immer fitter im Durchschnitt und muten sich natürlich auch Reisen zu, die vor 15, 20 Jahren noch undenkbar gewesen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Noch einmal ganz kurz zu der Aufteilung der Patientengruppen. Herr Hecken, ich stimme Ihnen auch zu: Eine Aufteilung in sehr viele Patientengruppen sehen wir als vfa auch als kritisch an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das habe ich nicht gesagt. Ich habe nur gesagt, dass es offenbar eine Tendenz zu möglichst vielen Subpopulationen gibt. Ob das für mich ein Ideal ist oder nicht, das habe ich nicht gesagt, weil ich ja unparteiisch bin. Das merken Sie doch, Herr Rasch, das durchzieht doch jede Anhörung, oder nicht? – Bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Das kann ich so bestätigen, dass Sie das so gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber Ihre Meinung nehme ich zur Kenntnis und sage nicht, ob ich sie teile oder nicht.

Herr Rasch (VfA): Das, was ich anmerken wollte: Wir würden es sehr begrüßen, wenn man die zVT-Festlegung auf Basis der maßgeblichen Leitlinien machen würde und die maßgebliche Leitlinie, die auch den Regelfall und nicht den individuellen Patientenfall regelt, besagt, dass bei ungünstigen Prognosen nach Versagen einer DMARD -Therapie eine biologische Therapie angezeigt ist und nicht eine weitere oder dritte Therapie mit einem klassischen DMARD. Es ist klar, dass in der Versorgung intensivierte Verläufe durchaus möglich sind; aber bei der zVT-Festlegung sollte man ja eben vom Regelfall ausgehen. Insgesamt ist es zwar eine sehr konstruktive Diskussion, das ist sehr erfreulich, aber als vfa muss ich an dieser Stelle anmerken, dass es doch relativ bedauerlich ist, dass bei der Definition der zVT und bei der Festlegung der Patientengruppen, jetzt mittlerweile bei dem zweiten Verfahren zur rheumatoiden Arthritis diese Diskussion so spät stattfindet. Diese Diskussion hätten wir eigentlich gerne vorher geführt und nicht zu späten Zeiten im Verfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach, wir können die noch beliebig oft führen. Wir können die zum Beispiel nächste Woche noch einmal führen, das können Sie alles haben. Ich sage manchmal: spät ist besser als gar nicht, weil wir uns ja in einem lernenden System befinden und Diskussionen, die wir heute führen, können möglicherweise auch antizipatorische Wirkungen für andere Verfahren haben. Also sage ich vor diesem Hintergrund: Ich finde das gut, dass wir das heute so ausführlich so diskutiert haben, und die Diskussion wird auch noch nicht zu Ende sein. – Herr Kekow, bitte.

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Ich wollte noch einmal Stellung nehmen zu der Frage Ausland. Gibt es da belastbare Studien? Soweit ich weiß auch nicht, aber ich habe natürlich Patienten, die irgendwo auf der Welt berufstätig sind und die sind heilfroh, wenn sie jetzt endlich einmal Tabletten haben und nicht auf diese Kühlkette angewiesen sind. Zum Beispiel MabThera bekommen sie in China nicht, auch nicht in Hongkong, das ist ein richtiges Problem, und auch in der Türkei gibt es nicht alle TNF-Blocker. Also da wären die Patienten schon zufrieden, wenn sie Alternativen hätten. Wir sind da sicherlich mit dem, was unsere Apotheken haben, äußerst verwöhnt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja gut, aber Sie haben ja eben zu recht gesagt, dass der Patient, der rheumatoide Arthritis hat, sich üblicherweise – jedenfalls der real existierende Patient außerhalb der Studienlagen – auch durch Multimorbidität auszeichnet, und dann sollten wir uns jetzt nicht über die Kühlkette erfreuen. Wir freuen uns immer, wenn man die Kühlkette nicht braucht, aber in dem Moment, wo du Insulin brauchst, dann brauchst du trotzdem den Kühlschrank und da sind wir dann bei den altersgerechten Darreichungsformen. Was nützt es mir, wenn ich das Gliptin dann für Alte in flüssiger Darreichungsform habe, aber die anderen 25 Tabletten mörsern wir dann und schlucken sie mit Wasser herunter. Das ist jetzt kein Beitrag zur Diskussion zur rheumatoiden Arthritis, aber ich möchte jetzt in eine Diskussion über das Reiseverhalten der Seniorinnen und Senioren in der Bundesrepublik Deutschland unter besonderer Berücksichtigung der Kühlkette nicht eintreten. Es ist sicherlich ein Vorteil. Je mehr es gibt, was unabhängig von solchen Dingen ist, je mehr es ist, was eben in oraler Darreichungsform, jedenfalls, solange keine Schluckbeschwerden auftreten; das kennen wir von Festbetragsgruppen. Insofern sehen Sie uns hier ja sehr häufig in sehr unterschiedlichen Konstellationen. Die Tablette, die jetzt gepriesen wird, wird uns dann als Übelstand propagiert, wo man sagt: Her mit der Spritze. Aber das ist ein Thema, das können wir, glaube ich, außen vorlassen, das ist weniger entscheidend. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Diskussionsbeiträge? Sehe ich nicht. Dann würde ich denn pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. – Frau Schmitter, bitte.

Frau Schmitter (Pfizer): Wir hoffen, dass wir Ihre offenen Fragen klären konnten. Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib liegen Daten aus klinischen Studien über mehr als acht Jahre vor und aus dem Versorgungsalltag über knapp fünf Jahre. Dadurch ist das Nutzen-Risiko-Profil von Tofacitinib bekannt. Wir sind zuversichtlich, dass Sie aufgrund der Ergebnisse der ORAL STANDARD und der ORAL STRATEGY die Gleichwertigkeit von Tofacitinib mit Adalimumab bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit sehen. Für die Patienten stellen die orale Gabe, die einfache Handhabung sowie die schnelle und anhaltende Wirksamkeit von Tofacitinib Vorteile dar. Abschließend bedanken wir uns bei allen Anwesenden für die Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir bedanken uns auch bei Ihnen für die Beantwortung der Fragen und für die Diskussion. Damit ist die Anhörung beendet. Wir werden das, was sich hier in den letzten anderthalb Stunden hier vollzogen hat, dann entsprechend zu würdigen haben. Diese Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 15.33 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Tofacitinib

Stand: August 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Tofacitinib zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*siehe „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	„nicht angezeigt“
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	IQWiG-Beauftragung zu Biologika – Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis •Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra, Tocilizumab; IQWiG-Abschlussbericht A10-01 veröffentlicht am 26.08.2013 •Therapiehinweise zu Adalimumab, Infliximab, Leflunomid
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib L04AA29 XELJANZ®	**zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis**
Glukokortikoide	
Betamethason H02AB01 (z.B. Celestamine®)	**Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie** […] Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, z. B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder mit extraartikulären Manifestationen […] (Stand: Mai 2011)
Dexamethason H02AB02 (z.B. Dexamethason-ratiopharm®)	**Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie** […] Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, z. B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder mit extraartikulären Manifestationen […] (Stand: Juli 2015)
Methylprednisolon H02AB04 (z.B. Urbason®)	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel:: **Rheumatische Erkrankungen**: - Aktive rheumatoide Arthritis mit schweren progredienten Verlaufsformen, z.B. schnell destruierend verlaufende Form und/oder extraartikuläre Manifestationen, […] (Stand: Dezember 2015)
Prednisolon H02AB06 (z.B. Decortin H®)	angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (…):Decortin H wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen. […] **Rheumatologie:** […] - aktive rheumatoide Arthritis (…) mit schweren progredienten Verlaufsformen, z. B. destruierend verlaufende Formen (…) und/oder extraartikulären Manifestationen (…) […] (Stand: Oktober 2014)
Prednison H02AB07 (z.B. Prednison-	ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: **Rheumatologie:**

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
ratiopharm®)	- […] - Aktive rheumatoide Arthritis (…) mit schweren progredienten Verlaufsformen, z. B. schnell destruierend verlaufende Form (…) und/oder extraartikuläre Manifestationen (…) […] (Stand: September 2014)
Klassische (synthetische) DMARDs (Basistherapeutika)	
Chloroquinphosphat P01BA01 Resochin®	Chronische Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) einschließlich juveniler chronischer Arthritis. […] (Stand: November 2013)
Hydrochloroquin-sulfat P01BA02 Quensyl®	Rheumatoide Arthritis. […] (Stand: September 2015)
Leflunomid L04AA13 Arava®	Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)) zur Behandlung von Erwachsenen mit: • aktiver rheumatoider Arthritis, […] (Stand: Dezember 2015)
Methotrexat M01CX01 Lantarel®	Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis) a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird. b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis) […] (Stand: Juni 2016)
Sulfasalazin M01CX02 Azulfidine RA®	Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis) des Erwachsenen. […] (Stand: Juni 2016)
Sonstige	
Azathioprin L04AX01 Zytrim®	Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt: - schwere akute rheumatoide Arthritis, die nicht mit einer weniger toxischen Basis-Therapie (disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARD) kontrolliert werden kann […] (Stand: August 2013)
Ciclosporin L04AD01 Deximune®	Rheumatoide Arthritis: Behandlung von schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis. […] (Stand: Dezember 2015)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Natriumaurothio-malat , M01CB01 Tauredon®	Chronische Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) (Stand: November 2012)
Penicillamin M01CC01 Metalcaptase®	Chronische Polyarthritis rheumatica […] (Stand: Dezember 2014)
biologische DMARDs 1. TNF-Inhibitoren	
Adalimumab L04AB04 Humira®	- Rheumatoide Arthritis Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur • Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. […] (Stand: Mai 2016)
Certolizumab Pegol L04AB05 Cimzia®	Rheumatoide Arthritis Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) angezeigt für: • die Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [DMARDs]) einschließlich MTX ungenügend war. • In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden. • die Behandlung der schweren, aktiven und fortschreitenden RA bei Erwachsenen, die bisher nicht mit MTX oder anderen DMARDs behandelt wurden. Für Cimzia wurde gezeigt, dass es bei gemeinsamer Verabreichung mit Methotrexat das Fortschreiten von radiologisch nachweisbaren Gelenkschäden reduziert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. […] (Stand: Dezember 2015)
Etanercept L04AB01 (z.B. Enbrel®)	Rheumatoide Arthritis Enbrel ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist. Enbrel kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	möglich ist, als Monotherapie angewendet werden. Enbrel ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. […] (Stand: April 2016)
Infliximab L04AB02 (z.B. Remicade®)	Rheumatoide Arthritis Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei: • erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Methotrexat-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen […] (Stand: September 2015)
Golimumab L04AB06 Simponi®	Rheumatoide Arthritis (RA) Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur: • Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD), einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist. • Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind. Es wurde gezeigt, dass Simponi in Kombination mit MTX die in Röntgenaufnahmen bestimmte Progressionsrate von Gelenkschäden verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. […] (Stand: November 2015)
biologische DMARDs 2. Sonstige	
Abatacept L04AA24 Orencia®	*CTLA-4-Analogon zur Blockade der T-Zellaktivierung* Rheumatoide Arthritis ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprachen. Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. (Stand: April 2016)
Anakinra L04AC03 Kineret®	*IL-1β-Antagonist* Kineret ist bei Erwachsenen zur Behandlung der Symptome der rheumatoiden Arthritis (RA) in Kombination mit Methotrexat indiziert, die nur unzureichend auf Methotrexat allein ansprechen. […] (Stand: März 2016)
Rituximab L01XC02 MabThera® i.v.	*Anti-CD20-Antikörper* Rheumatoide Arthritis MabThera in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor (TNF)- Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben. […] (Stand: Mai 2016)
Tocilizumab L04AC07 RoActemra®	*IL-6-Antagonist* RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für: • die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. • die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. […] (Stand: Juli 2015)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)

Inhalt

Indikation für die Recherche 8

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: 8

Systematische Recherche: 8

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse 11

Cochrane Reviews 15

Systematische Reviews 24

Leitlinien 81

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 95

Anlage 1 97

Anlage 2 98

Anlage 3 99

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: 100

Literatur 101

Indikation für die Recherche

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen:
a) in Kombination mit Methotrexat (MTX), wenn das Ansprechen auf MTX unzureichend ist.
b) als Monotherapie bei Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht möglich ist

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation

„Rheumatoide Arthritis“ durchgeführt. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche erfolgte am 13.10.2015 (Suchzeitraum eingeschränkt auf die letzten 5 Jahre) und ergab 980 Quellen. Eine Folgerecherche am 14.07.2016 (Suchzeitraum eingeschränkt auf Oktober 2015 bis 14.07.2016) ergab 146 Quellen. Die Treffer wurden nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Für die Synopse wurden nur die Quellen aus den letzten 5 Jahren berücksichtigt. Insgesamt ergab dies **47** Dokumente, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.
Die eingeschlossenen Dokumente der Folgerecherche sind farblich markiert.

Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
AE	adverse event
AHRQ	Agency for Health Research and Quality
AIMS	Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate
ATB	absolute treatment benefit
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSR	British Society for Rheumatology
BUC	bucillamine
CCT	controlled clinical trials
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CI	confidence intervall
CRP	C-reactive protein
CSA	cyclosporine
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DAS	Disease Activity Score
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARD	Disease modifying anti-rheumatic drug
EMS	early morning stiffness
ES	Erosion Score
ESR	erythrocyte sedimentation rate
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HAQ	Health Assessment Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	inadaequate response
JSNS	Joint Space Narrowing Score
KI	Konfidenzintervall
KQ	key question
LEF	Leflunomid
MCMC	Markov chain Monte Carlo techniques
MRI	magnetic resonance imaging
MTC	Mixed-treatment comparisons

MTX	Methotrexate
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
PARPR	percentage of the annual radiographic progression rate
PBO	Placebo
QALY	Quality Adjusted Life Years
RA	rheumatoid arthritis
RCT	Randomized controlled trial
RR	risk ratio
SAE	serious adverse event
SASP	Sulfasalazine
SD	standard deviation
SF-36	Short Form 36
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SJC	swollen joint count
SSZ	sulfasalazine
TNF	tumour necrosis factor
TRIP	Turn Research into Practice Database
TSS	Total Sharp Score
VAS	Visual Analog Scale

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

IQWiG, 2013 [18]. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis.	**Fragestellung/Ziele:** Die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich untereinander, die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich zu einer Behandlung mit nicht biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln, die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich zu einer Behandlung ohne Therapieerweiterung (mit oder ohne Placebo-Kontrolle), jeweils als **Zweitlinientherapie** bei Patienten mit RA. **Population:** Erwachsene mit RA ***Intervention:*** Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (bDMARDs) • Abatacept (Orencia®) • Adalimumab (Humira®) • Anakinra (Kineret®) • Certolizumab pegol (Cimzia®) • Etanercept (Enbrel®) • Golimumab (Simponi®) • Infliximab (Remicade®) • Rituximab (MabThera®) • Tocilizumab (RoActemra®) ***Kontrolle:*** Behandlung mit einem anderen bDMARD oder einem nicht biotechnologisch hergestellten Antirheumatikum oder die Behandlung ohne Therapieerweiterung (mit oder ohne Placebokontrolle) Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen. ***Endpunkte***: (siehe Anlage 1) • Remission • Symptomatik der RA (insbesondere Schmerz, Fatigue, Morgensteifigkeit) • Strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) • Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens • Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Gesamtmortalität • unerwünschte Arzneimittelwirkungen ***Recherchezeitraum/Aktualität*** • Recherche bis 09/2010 Einschluss nur von RCT, mindestens 6 Monate Studiendauer, dabei auch Herstelleranfragen und Studienregister-Recherche

Ergebnis /Fazit:

Tabelle 1: Paarweise Vergleiche der Interventionen mit Studien- und Patientenzahl

Intervention + MTX[a]	Kontrolle + MTX[a]	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten[b]
Abatacept	Placebo	6	2679
Adalimumab	Placebo	6	1508
Anakinra	Placebo	2	1653
Certolizumab pegol	Placebo	4	1286
Etanercept	Placebo	2	548
Etanercept[c] (MTX-Intoleranz)	Sulfasalazin[c]	1	71
Etanercept[c] (Patienten mit schwerer aktiver und progressiver RA)	MTX[c]	1	41
Golimumab (keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren)	Placebo	2	401
(Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren)	Placebo	1	205
Infliximab	Placebo	1	174
Rituximab (keine Vorbehandlung mit Rituximab)	Placebo	1	520
(nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab)	Placebo	1	475
Tocilizumab (mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren)	Placebo	5	2836
(Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren)	Placebo	1	335
Direktvergleich:			
Tocilizumab[c] (Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren)	Adalimumab[c]	1	326
Summe:		35	13 058

a: wenn nicht anders angegeben
b: relevante Populationen für die vorliegende Bewertung
c: Monotherapie
MTX: Methotrexat, RA: rheumatoide Arthritis, TNF: Tumornekrosefaktor

Hinweis: Es wurden lediglich direkte Vergleiche extrahiert. Auf eine Darstellung der Placebovergleiche wurde verzichtet.

Anzahl relevanter Studien/Patienten: 3 (n= 438)

Abatacept; Adalimumab; Anakinra; Certolizumab pegol; Golimumab; Infliximab; Rituximab; Tocilizumab: *Ergebnisse nur im Vergleich gegen Placebo*

Etanercept
Ergebnisse im Vergleich gegen Placebo sowie:

Für Etanercept gibt es (im Vergleich zu Sulfasalazin) bei Patienten mit MTX-Intoleranz

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber Sulfasalazin hinsichtlich der Symptomatik der RA bezogen auf schmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und die allgemeine Gesundheit sowie hinsichtlich der Morgensteifigkeit und des körperlichen Funktionsstatus,

	• keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Remission und hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen), des sozialen Funktionsniveaus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund fehlender Daten • keinen Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden durch eine der beiden Prüfinterventionen im Hinblick auf die Gesamt-mortalität und im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen. Für Etanercept gibt es (im Vergleich zu MTX) bei Patienten mit schwerer aktiver und progressiver RA • einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber MTX hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der RA bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, die allgemeine Gesundheit sowie die Morgensteifigkeit, • keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus, des sozialen Funktionsniveaus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils aufgrund fehlender Daten • keinen Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden durch eine der beiden Prüfinterventionen im Hinblick auf die Gesamt-mortalität und im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen. Für Tocilizumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren, gibt es • einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich der Remission, • keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Symptomatik der RA bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Fatigue, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – für strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) und für das soziale Funktionsniveau lagen keine Daten vor, • keinen Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.
G-BA, 2007 [11]. Bekanntmachung eines Beschlusses des	**Wirkstoff: Leflunomid (Arava®)** **Indikation: Rheumatoide Arthritis** • In fortgeschritteneren Krankheitsstadien hat sich Leflunomid als ähnlich wirksam erwiesen wie MTX oder SSZ. Unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten bietet es sich als Mittel der zweiten oder dritten Wahl an. Bei therapierefraktären Verläufen kann sein Einsatz erwogen werden bevor auf einen TNF Alpha Blocker umgestellt wird. Die

Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid.	Überlegenheit einer Kombination von Leflunomid mit einem Tumornekrosefaktor (TNF) Alpha Blocker gegenüber einer TNF Alpha Blocker Monotherapie ist durch randomisierte kontrollierte Studien nicht belegt. Vergleichende Studien zur Kombination von TNF Alpha Blockern mit MTX gibt es nicht. Es ist bisher kein TNF Alpha Blocker explizit für eine Kombinationstherapie mit Leflunomid zugelassen. • Bei ungesichertem Nutzen und erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen ist eine Kombinationstherapie von Leflunomid mit TNF Alpha Blockern in der Regel unwirtschaftlich. Für den Fall einer Unverträglichkeit von MTX auch in niedrigeren Dosierungen bzw. Vorliegen von Kontraindikationen, die den Einsatz von MTX ausschließen, sind die TNF Alpha Inhibitoren Adalimumabund Etanercept auch als Monotherapie zugelassen. Bei Versagen einer Therapie mit TNF Alpha Blockern stehen für diese Situation zugelassene Biologicals wie Abatacept oder Rituximab zur Verfügung.
G-BA, 2007 [12]. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 4: Therapiehinweis zu Adalimumab	**Wirkstoff: Adalimumab (zum Beispiel Humira®)** **Indikation Rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis** • Die Behandlung mit TNF-alpha-Hemmern stellt dabei eine Alternative zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis oder Arthritis psoriatica dar, wenn eine Therapie mit allen individuell indizierten DMARDs und deren Kombinationen, mindestens jedoch 2 einschließlich Methotrexat (MTX) — soweit keine Kontraindikationen dafür vorliegen — bis zur individuell angezeigten Höchstdosis (in der Regel 20 bis 25 mg pro Woche, ggf. als Injektion und ggf. Folsäure- bzw. Folinsäurepräparate), erfolglos geblieben ist. Diese müssen lange genug (in der Regel je nach DMARD mindestens jeweils 3 bis 6 Monate) in adäquater Dosis und unter fachlich kompetenter Überwachung eingesetzt worden sein. • Für einen breiten Einsatz von Adalimumab als erstes DMARD bei neu diagnostizierter Rheumatoider Arthritis fehlen derzeit u. a. evaluierte prädiktive Faktoren für den Krankheitsverlauf, die eine ausreichend sichere Auswahl der Patienten mit schwerer progressiver Arthritis in frühen Krankheitsstadien ermöglichen würde. In der Regel ist die Primäranwendung daher bei der derzeitigen Studienlage nicht angezeigt. Bei seltenen individuellen Besonderheiten (Kontraindikationen gegen alle DMARDs oder hohe Krankheitsprogression) kann ein frühzeitiger Einsatz von TNF-alpha-Hemmern angemessen sein. • Bei der Wahl eines TNF-alpha-Hemmers können aus medizinisch-therapeutischer Sicht aufgrund der derzeitigen Studienlage oder evidenzbasierter Leitlinien bei der Indikation Rheumatoide Arthritis keine allgemeinen Prioritäten gesetzt werden. • Bei der Indikation Psoriasis-Arthritis ist der unterschiedliche Zulassungsstatus bzgl. der Hautmanifestation der Psoriasis zu beachten, insbesondere da die Zulassung von Etanercept und Infliximab die Anwendung bei Arthritis psoriatica und bei therapieresistenter mittelschwerer bis schwerer Plaque psoriasis abdeckt. Die voraussichtlichen Therapiekosten für das ausgewählte Präparat stellen damit bei Beginn einer TNF-alpha- Therapie den wesentlichen Gesichtspunkt bei der Produktwahl dar. Davon kann abgewichen werden, wenn individuelle klinische Faktoren (z. B. Neben- und Wechselwirkungen) bzw. die spezifischen Eigenschaften oder die Anwendungsmodalitäten des Arzneimittels eine nachvollziehbare

	Kontraindikation darstellen oder die bevorzugte Anwendung im Einzelfall begründen. Auch die Praxisausstattung (z. B. Lagerungsmöglichkeit für Infusionen und Nachüberwachung beim Einsatz von Infliximab) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl. • Ein Ansprechen auf die Therapie ist bereits nach 1 bis 2 Wochen zu erwarten. Soweit auch nach 3 Monaten kein deutliches klinisches Ansprechen (klinische Symptomatik, DASScore, Labor) zu verzeichnen ist, ist die Therapie mit Adalimumab abzusetzen. • Eine Dosiserhöhung durch Verkürzung des Intervalls auf wöchentlich 40 mg bei Patienten mit einer Adalimumab-Monotherapie ist in der Regel unwirtschaftlich.
G-BA, 1999 [13]. Beschluss über eine Änderung der Anlage 4 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) - Etanercept, Leflunomid	**Wirkstoff:** Etanercept (z.B. Enbrel®) **Wirksamkeit** Etanercept wurde in mehreren klinischen Phase II und Phase III Studien an erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis allein oder in Kombination mit Methothrexat erprobt. Gegenüber Plazebo zeigte sich eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Entzündungsaktivität und der Funktionseinschränkungen. Die Wirksamkeit der Therapie zeigte sich nach ein bis zwei Wochen und war dosisabhängig. Nach Absetzen der Therapie kam es überwiegend innerhalb von 4 Wochen zu einem Wiederaufflammen der Symptome. Unter der Kombinationsbehandlung mit Etanercept und Methotrexat konnte eine klinische Besserung auch bei Patienten erreicht werden, die zuvor auf Methotrexat allein nicht oder unzureichend angesprochen hatten. Es liegen bisher keine Erfahrungen zur Langzeitbehandlung über mehr als 36 Monate vor. Weiterhin ist offen, ob es sich ausschließlich um eine kurzfristige symptomatische Therapie handelt oder ob Etanercept den natürlichen Krankheitsverlauf mit Destruktion der Gelenke aufhalten kann. **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise** Voraussetzung für den Einsatz von Etanercept als Behandlungsalternative ist das Versagen aller im individuellen therapeutischen Verlauf angemessenen Basismedikationen. Die Erfahrungen mit dem Präparat sind noch begrenzt. Aufgrund der Zytokinhemmung können Langzeitwirkungen bzw. Nebenwirkungen noch nicht abgeschätzt werden. Es ist zu empfehlen, vor Verordnung von Etanercept unter Einbeziehung rheumatologischen Sachverstandes eine strukturierte Zweitmeinung (z. B. Clearingstelle bei der KV) einzuholen.

Cochrane Reviews

Lethaby A et al., 2013 [24]. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis.	**1. Fragestellung** To update the previous Cochrane systematic review published in 2003 assessing the benefits and harms of etanercept for the treatment of RA. In addition, we also evaluated the benefits and harms of etanercept plus DMARD compared with DMARD monotherapy in those people with RA who are partial responders to methotrexate (MTX) or any other traditional DMARD.
	2. Methodik ***Population:*** Extraktion fokussiert auf Patienten die <u>vorbehandelt</u> sind → What happens to people with rheumatoid arthritis who take etanercept plus traditional DMARDs (methotrexate or sulphasalazine) after they have NOT improved with

	traditional DMARDs alone ***Intervention:*** Etanercept ***Vergleiche/Komparatoren:*** siehe Ergebnisteil ***Endpunkte*** Primär: The set of efficacy measures includes: 1) tender joint count; 2) swollen joint count; 3) patient assessment of pain using 10-cm visual analogue scale or Likert scale; 4) patient global assessment of disease activity; 5) physician global assessment of disease activity using 10-cm visual analogue scale or Likert scale; 6) patient assessment of functional ability as measured by a validated scale such as the Health Assessment Questionnaire (HAQ), which is a standardised, validated scale used in people with arthritis; 7) acute phase reactants such as ESR or CRP; 8) Radiographic bone changes are accepted as part of the core set of disease activity measures in studies of a minimum of 12 months' duration. Sekundär: • health-related quality of life (HRQoL) such as the Short Form (SF)-36, when available; • adverse events (AEs); • withdrawals from the study (total, due to lack of efficacy, due to AEs and death). ***Einschlusskriterien für Primärstudien*:** RCTs or controlled clinical trials (CCTs) (minimum 24 weeks' duration) ***Suchzeitraum***: 1966 bis 2003; 2003 bis 01/2012 (Update) ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt)*:** 9 (n = 2800) ***Qualitätsbewertung der Studien:*** Cochrane Risk of Bias
	3. Ergebnisdarstellung Allgemein: The trials were **generally of moderate to low risk of bias**, the majority funded by pharmaceutical companies. Follow-up ranged from six months to 36 months. **What happens to people with rheumatoid arthritis who take etanercept plus traditional DMARDs (methotrexate or sulphasalazine) after they have NOT improved with traditional DMARDs alone:** ACR 50 (number of tender or swollen joints and other outcomes such as pain and disability) - 38 more people out of 100 had a 50% improvement in symptoms after six months to three years compared with people taking a DMARD alone (38% absolute improvement). 79 people out of 100 on etanercept plus DMARDs had a 50% improvement in symptoms. 41 people out of 100 on DMARDs alone had a 50% improvement in symptoms Disease activity

	- 22 more people out of 100 were considered to have low disease activity of their rheumatoid arthritis from six months to three years on etanercept with DMARDs (22% absolute improvement). - 46 people out of 100 on etanercept plus DMARDs were considered to have low disease activity of their rheumatoid arthritis. - 24 people out of 100 on DMARDs alone were considered to have low disease activity of their rheumatoid arthritis. <u>Disability</u> - People who took etanercept plus a DMARD rated the change in their disability to be 0.36 points lower on a scale of 0 to 3 after six months to three years compared with people who took a DMARD alone (12% absolute improvement). - People who took etanercept plus a DMARD rated the change in their disability to be between 0.51 and 1.08 on a scale of 0 to 3 after six months to three years. - People who took a DMARD alone rated the change in their disability to be between 0.15 and 0.72 on a scale of 0 to 3 after six months to three years. <u>X-rays of the joints</u> - When all people in all the studies were considered, joint damage improved slightly in those who received combined treatment with etanercept plus DMARD compared with DMARD or etanercept alone after 12 to 36months. Joint damage in people whom DMARDs were not working and received combined treatment with etanercept plus DMARD was similar to those given a DMARD alone, but this result might be due to low numbers of people in this group.
	4. Fazit der Autoren: Etanercept 25mg administered subcutaneously twice weekly together with MTX was more efficacious than either etanercept or MTX monotherapy for ACR50 and it slowed joint radiographic progression after up to three years of treatment for all participants (responders or not). There was no evidence of a difference in the rates of infections between groups.
Ruiz GV et al., 2014 [36]. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults	**1. Fragestellung/Zielsetzung** To assess the clinical benefits and harms of certolizumab pegol (CDP870) in patients with RA who have not responded well to conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).
	2. Methodik **Population:** Adults (18 years of age and older) with RA who have persistent disease activity despite current or previous use of conventional DMARDs. **Intervention:** Certolizumab pegol (CDP870) at any dose **Komparator:** Placebo or any DMARD including other biologic agents used to treat RA **Endpunkte** *Major Endpoints:* • The proportion of patients achieving an ACR50 • Health-related quality of life, such as the Health Assessment Questionnaire (HAQ) or Short Form Health Survey (SF-36) • Disease Activity Score (DAS28 or other versions of DAS) • Radiological changes (erosion score (ES), modified total Sharp score, joint

	space narrowing) • Serious adverse events • All withdrawals • Withdrawals due to adverse events *Minor Endpoints:* • ACR20 and ACR70 • Frequency of adverse events **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library 2014, Issue 5), MEDLINE, EMBASE, Scopus, TOXLINE,Web of Knowledge; websites of the US Food and Drug Administration (FDA) and EuropeanMedicines Evaluation Agency (EMEA); reference lists of articles; and searched http/clinicaltrials.gov. The searches were updated from 2009 (date of last search for the original review) to 5 June 2014. **Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt):** Eleven trials were included in this update. Ten (4324 patients) were included in the pooled analysis for benefits, five more than previously, and 10 (3711 patients) in the pooled analysis for harms, four more trials (1930 patients) than previously. The duration of follow-up varied from 12 to 52 weeks and the range of doses of certolizumab pegol varied from 50 to 400 mg given subcutaneously (sc). In phase III trials, the control was placebo plus MTX in five trials and placebo in four trials. **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane Risk of Bias zur Bewertung des Verzerrungsrisikos auf Einzelstudienebene, GRADE zur Bewertung der overall quality of evidence
	3. Ergebnisdarstellung **Quality of Evidence** • The quality of the evidence found in the trials included in this review was high. Studies had high standards for treatment allocation, concealment and blinding, but there may have been a risk of attrition bias. • The risk of bias was low and the quality of evidence was downgraded to <u>moderate</u> because of high rates of dropouts (> 20%) in most of the trials. We did not find any problems with inconsistency, indirectness, imprecision or publication bias. **Wirksamkeit:** • Statistically significant improvements were observed at 24 weeks with the approved dose of 200 mg certolizumab pegol every other week, in 1) <u>American College of Rheumatology (ACR) 50% improvement</u>: 27% absolute improvement (95% CI 20% to 33%), risk ratio (RR) 3.80 (95% CI 2.42 to 5.95); moderate quality of evidence 2) <u>the Health Assessment Questionnaire (HAQ)</u>: -12% absolute improvement (95% CI -9% to -14%), mean difference (MD) - 0.35 (95% CI -0.43 to -0.26) (scale 0 to 3); moderate quality of evidence 3) <u>Disease Activity Score (DAS) remission improvement:</u> absolute improvement 11% (95% CI 8% to 15%), RR 8.47 (95% CI 4.15-17.28); 4) radiological changes: erosion score (ES) absolute improvement -0.29% (95% CI -0.42% to -0.17%), MD -0.67 (95% CI -0.96 to -0.38) (scale 0 to 230); moderate quality of evidence **Sicherheit:**

	• Serious adverse events were statistically significantly more frequent for certolizumab pegol (200 mg every other week) with an absolute rate difference of 4% (95% CI 2% to 6%), Peto odds ratio (OR) 1.77 (95% CI 1.27 to 2.46).; moderate quality of evidence • There was a statistically significant increase in all withdrawals in the placebo groups (for all doses and all follow-ups) with an absolute rate difference of -34% (95% CI -18% to -50%), RR 0.42 (95% CI 0.36 to 0.50); moderate quality of evidence • There was a statistically significant increase in all withdrawals due to adverse events in the certolizumab groups (for all doses and all follow-up) with an absolute rate difference of 2% (95% CI 1% to 3%), Peto OR 1.66 (95% CI 1.15 to 2.37). moderate quality of evidence
	4. Fazit der Autoren: The results and conclusions did not change from the previous review. There is moderate-level evidence from randomised controlled trials that certolizumab pegol alone or combined with methotrexate is beneficial in the treatment of RA. Adverse events were more frequent with active treatment. We found a potential risk of serious adverse events.
Lopez-Olivo MA et al., 2015 [26]. Rituximab for rheumatoid arthritis	**1. Fragestellung** To evaluate the benefits and harms of rituximab for the treatment of RA.
	2. Methodik ***Population*** adult RA patients ***Intervention:*** rituximab as monotherapy or in combination with any DMARDs (traditional or biologic) ***Komparator:*** placebo or other DMARDs (traditional or biologic) ***Endpunkte:*** response of RA defined by ACR, WHO and ILAR core set of disease activity measures • ACR50, ACR20, ACR70 • Disease remission • Functional status • Radiographic progression • QoL • Withdrawal due to AE • AE, SAE ***Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):*** up to Jan 2014 ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** 8 (n=2720) ***Qualitätsbewertung der Studien*** Cochrane Risk of Bias
	3. Ergebnisdarstellung Study populations: • Patients intolerant to at least 1 TNF inhibitor: 1 study • Inadequate response to MTX/DMARDs: 5 studies • Previous MTX and either eta or ada: 1 study • No previous MTX/DMARD treatment:1 study The level of evidence ranged from low to high, but was rated as moderate for most outcomes <u>Rituximab + MTX vs MTX alone</u> (5 studies, 1664 patients)

	At w24 (4 studies)
	• ACR50: RR 3.3 (95% CI 2.3 to 4.6)
	• ACR20: RR 2.2 (95% CI 1.9 to 2.7)
	• ACR70: RR 3.9 (95% CI 1.8 to 8.3)
	• clinically meaningful improvement in the Health Assessment Questionnaire (HAQ) (>0.22): RR 1.6 (95%CI 1.2 to 2.1)
	
	At w52
	• ACR50: RR 2.2 (95%CI 1.3-4.0)
	• ACR20 RR 1.53 (95%CI 1.09 to 2.13)
	• ACR70 RR 1.95 (95%CI 1.53 to 2.49]
	• ACR90: RR 1.8 (95% CI 1.1 to 3.0) (1 study)
	• HAQ-MCID=-0.22: RR 1.57 (95%CI 0.71 to 3.44)
	• clinical remission (Disease Activity Score (DAS) 28 joints < 2.6): RR 2.4 (95%CI 1.7 to 3.5)
	• SF-36
	  ○ clinically meaningful improvement in the physical component score (SF-36 PCS ≥ 5): RR 2.0 (95% CI 1.1 to 3.4)
	  ○ clinically meaningful improvement in the mental component score (SF-36 MCS ≥ 5): RR 1.4 (95% CI 1.1 to 1.9)
	• clinically meaningful improvement in the fatigue score (FACIT ≥ 4): RR 1.6 (95% CI 1.0 to 2.5)
	at w104
	• sig. superiority of combination based on ACR50, 70 and 90 response, HAQ but not on ACR20
	->**Superiority of combination therapy**
	Safety:
	• no statistically significant difference in the rates of withdrawals due to AE or for other reasons in either group.
	• However, statistically significantly more people receiving the control drug withdrew from the study compared to those receiving rituximab (two 1000 mg doses) in combination with methotrexate at all times (RR 0.40, 95% CI 0.32 to 0.50; RR 0.61, 95% CI 0.40 to 0.91; RR 0.48, 95% CI 0.28 to 0.82; RR 0.58, 95% CI 0.45 to 0.75, respectively).
	• A greater proportion of patients receiving rituximab (two 1000 mg doses) in combination with methotrexate developed AEs after their first infusion compared to those receiving methotrexate monotherapy and placebo infusions (RR 1.6, 95% CI 1.3 to 1.9);
	• no statistically significant differences in the rates of SAE
	
	<u>Rituximab monotherapy vs MTX monotherapy</u>
	Superiority of rituximab at w 24 based on ACR response:
	• ACR20: RR 1.7 (95% CI 1.1 to 2.8)
	• ACR50: RR 2.6 (95% CI 1.0 to 6.6)
	These statistically significant differences disappeared at 48 weeks and 104 weeks. In addition, no statistically significant differences between groups were observed on the ACR 70 response rates at 24, 48, and 104 weeks
	• significant difference in reduction from baseline in the DAS28 at 24weeks

	between rituximab alone and the methotrexate alone group (MD -0.90, 95% CI -1.47 to -0.33) • statistically significant improvement in HAQ scores with rituximab alone compared to methotrexate alone (MD of -0.40 (95% CI -0.65 • to -0.15)) at 24 weeks, but the statistically significant difference disappeared at 48 and 72 weeks
	4. Fazit der Autoren Evidence from eight studies suggests that rituximab (two 1000 mg doses) in combination with methotrexate is significantly more efficacious than methotrexate alone for improving the symptoms of RA and preventing disease progression **5. Hinweise FBMed** Heterogene Patientenpopulation (in Bezug auf Vortherapien) eingeschlossen
Singh JA et al., 2016 [42]. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis.	**1. Fragestellung** To assess the benefits and harms of nine biologics (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) and small molecule tofacitinib, versus comparator (MTX, DMARD, placebo (PL), or a combination) in adults with rheumatoid arthritis who have failed to respond to methotrexate (MTX) or other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), i.e., MTX/DMARD incomplete responders (MTX/DMARD-IR).
	2. Methodik We conducted network meta analysis (NMA) using a Bayesian mixed treatment comparison (MTC) approach, and traditional meta-analysis to determine the effectiveness of treatments com- pared to each other. Population: Adults, 18 years or older, with RA meeting the 1987 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for RA (Arnett 1988) or the 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for RA (Aletaha 2010) and who were MTX/DMARD-experienced (including MTX/DMARD- IR). Intervention / Komparator: Biologics (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) or to- facitinib used alone or in combination with traditional DMARD/ other biologics compared to placebo (PL) alone or to PL plus tra- ditional DMARDs or biologics or combinations of DMARDs. Endpunkt: ACR50, RA disease remission, Function measured by HAQ score or modified HAQ calculated as score changes and the proportion achieving minimal clinically important difference on HAQ ≤ 0.22, radiographic progression, Withdrawals due to adverse events, Serious adverse events (SAEs), Cancer Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche

	bis 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): This update included 73 new RCTs for a total of 90 RCTs. 79 RCTs with 32,874 participants provided usable data. Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane 'Risk of bias' tool & GRADE approach for both direct and NMA estimates.
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualität der Studien:</u> Few trials were at high risk of bias for blinding of assessors/participants (13% to 21%), selective reporting (4%) or major baseline imbalance (8%); a large number had unclear risk of bias for random sequence generation (68%) or allocation concealment (74%). • <u>Direct evidence</u> (moderate quality → downgraded for inconsistency: biologic+MTX/DMARD was associated with a statistically significant and clinically meaningful improvement in ACR50 versus comparator (RR 2.71 (95% CI: 2.36 to 3.10); absolute benefit 24% more patients (95% CI 19% to 29%), number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) = 5 (4 to 6). • <u>NMA estimates</u> for ACR50 in tumor necrosis factor (TNF) biologic+MTX/DMARD (RR 3.23 (95% Crl: 2.75 to 3.79), non-TNF biologic+MTX/DMARD (RR 2.99; 95% Crl 2.36 to 3.74), and anakinra + MTX/DMARD (RR 2.37 (95% Crl 1.00 to 4.70) were similar to the direct estimates. • <u>Direct evidence</u> (moderate quality → downgraded for inconsistency): biologic+MTX/DMARD was associated with a clinically and statistically important improvement in function measured by the Health Assessment Questionnaire (0 to 3 scale, higher = worse function) with a mean difference (MD) based on direct evidence of -0.25 (95% CI -0.28 to -0.22); absolute benefit of -8.3% (95% CI -9.3% to -7.3%), NNTB = 3 (95% CI 2 to 4). • <u>NMA estimates</u> for TNF biologic+MTX/DMARD (absolute benefit, -10.3% (95% Crl -14% to -6.7%) and non-TNF biologic+MTX/DMARD (absolute benefit, -7.3% (95% Crl -13.6% to -0.67%) were similar to respective direct estimates. • <u>Direct evidence</u> (moderate quality → downgraded for inconsistency): biologic+MTX/DMARD was associated with clinically and statistically significantly greater proportion of participants achieving remission in RA (defined by disease activity score DAS < 1.6 or DAS28 < 2.6) versus comparator (RR 2.81 (95% CI, 2.23 to 3.53); absolute benefit 18% more patients (95% CI 12% to 25%), NNTB = 6 (4 to 9)). • <u>NMA estimates</u> for TNF biologic+MTX/DMARD (absolute improvement 17% (95% Crl 11% to 23%)) and non-TNF biologic+MTX/DMARD (absolute improvement 19% (95% Crl 12% to 28%) were similar to respective direct estimates. • <u>Direct evidence</u> (moderate quality → downgraded for inconsistency):

	radiographic progression (scale 0 to 448) was statistically significantly reduced in those on biologics + MTX/DMARDs versus comparator, MD -2.61 (95% CI -4.08 to -1.14). The absolute reduction was small, -0.58% (95% CI -0.91% to -0.25%) and we are unsure of the clinical relevance of this reduction. • NMA estimates of TNF biologic+MTX/DMARD (absolute reduction -0.67% (95% CrI -1.4% to -0.12%) and non-TNF biologic+MTX/DMARD (absolute reduction, -0.68% (95% CrI -2.36% to 0.92%)) were similar to respective direct estimates. • Direct evidence (moderate quality → downgraded for imprecision): results for withdrawals due to adverse events were inconclusive, with wide confidence intervals encompassing the null effect and evidence of an important increase in withdrawals, RR 1.11 (95% CI 0.96 to 1.30). • NMA estimates of TNF biologic+MTX/DMARD (RR 1.24 (95% CrI 0.99 to 1.57)) and non-TNF biologic+MTX/DMARD (RR 1.20 (95% CrI 0.87 to 1.67)) were similarly inconclusive and downgraded to low for both imprecision and indirectness. • Direct evidence of high quality: biologic+MTX/DMARD was associated with clinically significantly increased risk (statistically borderline significant) of serious adverse events on biologic+MTX/DMARD (Peto OR [can be interpreted as RR due to low event rate] 1.12 (95% CI 0.99 to 1.27); absolute risk 1% (0% to 2%). • NMA estimate for TNF biologic+MTX/DMARD (Peto OR 1.20 (95% CrI 1.01 to 1.43)) showed moderate quality evidence of an increase in the risk of serious adverse events. The other two NMA estimates were downgraded to low quality due to imprecision and indirectness and had wide confidence intervals resulting in uncertainty around the estimates: non-TNF biologics + MTX/DMARD: 1.07 (95% CrI 0.89 to 1.29) and anakinra: RR 1.06 (95% CrI 0.65 to 1.75). • Direct evidence (moderate quality → downgraded for serious imprecision: results were inconclusive for cancer (Peto OR 1.07 (95% CI 0.68 to 1.68) for all biologic+MTX/DMARD combinations. • NMA estimates of TNF biologic+MTX/DMARD (Peto OR 1.21 (95% CrI 0.63 to 2.38) and non-TNF biologic+MTX/DMARD (Peto OR 0.99 (95% CrI 0.58 to 1.78)) were similarly inconclusive and downgraded to low quality for both imprecision and indirectness. **Primärer Endpunkt→ Subgroup analyses by disease duration (early vs. established vs. late RA)** **Early RA (RA disease duration less than two years)** There were not enough data to perform NMA. **Established RA (disease duration two to 10 years)** Sixty trials with 24,984 participants (Appendix 5): compared to PL, all biologic and tofacitinib comparators in standard-dose and high-dose, with concomitant

	MTX, were associated with higher odds of ACR50, ranging from 3.01 to 20.7. Compared to MTX, most biologics + MTX, were associated with higher odds of ACR50, ranging from 2.12 to 6.93. Compared to DMARD, most biologics + DMARD, were associated with higher odds of ACR50, ranging from 3.2 to 24.5. Compared to MTX + DMARD, most standard-dose and high-dose biologics + MTX were associated with higher odds of ACR50, ranging from 2.2 to 5.1. Compared to standard-dose biologic, standard-dose biologic + MTX or high-dose biologic + MTX, were associated with higher odds of ACR50 in the 2 to 6-fold range. Biologic + DMARD was associated with lower odds of ACR50 compared to biologic + MTX, ranging from 0.13 to 0.31. In general, high-dose biologics + MTX were associated with higher odds of ACR50 compared to standard-dose + MTX. **Late RA (disease duration more than 10 years)** Twelve trials with 3481 participants (Appendix 6): compared to PL + MTX, standard-dose biologic + MTX and high-dose biologic + MTX were associated with higher odds of ACR50, in most cases. Compared to low-dose biologic, low-dose biologic + MTX was associated with higher odds of ACR50, ranging from 4.5 to 5.9.
	4. Fazit der Autoren: *Based primarily on RCTs of 6 months' to 12 months' duration, there is moderate quality evidence that the use of biologic+MTX/ DMARD in people with rheumatoid arthritis who have failed to respond to MTX or other DMARDs results in clinically important improvement in function and higher ACR50 and remission rates, and increased risk of serious adverse events than the comparator (MTX/DMARD/PL; high quality evidence). Radiographic progression is slowed but its clinical relevance is uncertain. Results were inconclusive for whether biologics + MTX/DMARDs are associated with an increased risk of cancer or withdrawals due to adverse events.*

Systematische Reviews

Hazlewood GS et al., 2016 [17]. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying	**1. Fragestellung** To compare methotrexate based disease modifying antirheumatic drug (DMARD) treatments for rheumatoid arthritis in patients naive to or with an inadequate response to methotrexate.
	2. Methodik Systematic review and Bayesian random effects network meta-analysis Population: Adult patients with rheumatoid arthritis. Intervention / Komparator: methotrexate used alone or in combination with other conventional synthetic DMARDs, biologic drugs, or tofacitinib

antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis	Endpunkt: ACR 50 response (major clinical improvement), radiographic progression, and withdrawals due to adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 158 trials were included, with between 10 and 53 trials available for each outcome Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias & GRADE

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: The risk of bias of the trials varied considerably across each domain (fig 3). The overall risk of bias was high in 30% of trials for ACR50 response, in 21% for radiographic progression, and in 17% for withdrawals due to adverse events. These trials were excluded from the primary analysis.

Methotrexate naive patients (siehe Tabelle 2):

- Several treatments were statistically superior to oral methotrexate for ACR50 response: sulfasalazine and hydroxychloroquine ("triple therapy"), several biologics (abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab, tocilizumab), and tofacitinib.
- The estimated probability of ACR50 response was similar between these treatments (range 56-67%), compared with 41% with methotrexate.
- Methotrexate combined with adalimumab, etanercept, certolizumab, or infliximab was statistically superior to oral methotrexate for inhibiting radiographic progression, but the estimated mean change over one year with all treatments was less than the minimal clinically important difference of 5 units on the Sharp-van der Heijde scale.
- Triple therapy had statistically fewer withdrawals due to adverse events than methotrexate plus infliximab.

Table 2 | Summary of findings: methotrexate naive patients

Intervention	Absolute risk (95% CrI)	Average treatment effect relative to oral MTX (95% CrI)	Probability treatment superior to oral MTX	No of trials providing direct evidence
Withdrawals due to adverse events (37 studies; 10528 patient years)	No of events/1000 patients in 1 year	Rate ratio	%	
MTX	76	Reference	–	–
MTX + abatacept (IV)	52 (15 to 163)	0.70 (0.21 to 2.35)	74	1
MTX + abatacept (SC)	71 (15 to 310)	0.97 (0.20 to 4.89)	52	1
MTX + adalimumab	88 (46 to 153)	1.21 (0.63 to 2.18)	24	4
IM/SC MTX + adalimumab	60 (5.1 to 458)	0.81 (0.07 to 8.06)	58	0
MTX + etanercept	59 (33 to 117)	0.80 (0.45 to 1.64)	77	3
MTX + golimumab (SC)	164 (49 to 520)	2.36 (0.67 to 9.67)	8	1
MTX + infliximab	175 (69 to 448)	2.53 (0.94 to 7.81)	3	4
MTX + rituximab	61 (17 to 204)	0.83 (0.22 to 3.01)	62	1
MTX + tocilizumab (4 mg/kg)	96 (35 to 249)	1.33 (0.46 to 3.77)	25	1
MTX + tocilizumab (8 mg/kg)	158 (61 to 384)	2.26 (0.82 to 6.38)	5	1
MTX + tofacitinib	66 (13 to 293)	0.90 (0.17 to 4.56)	55	1
MTX + azathioprine	356 (113 to 842)	5.79 (1.58 to 24.31)	1	3
MTX + ciclosporin	77 (28 to 166)	1.06 (0.37 to 2.38)	44	2
IM/SC MTX + ciclosporin	491 (71 to 999)	8.89 (0.98 to 139.30)	3	0
MTX + hydroxychloroquine/chloroquine	98 (30 to 392)	1.35 (0.40 to 5.26)	30	1
MTX + sulfasalazine	95 (49 to 190)	1.31 (0.67 to 2.78)	21	4
MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine	49 (21 to 109)	0.67 (0.28 to 1.51)	84	2
IM/SC MTX	131 (42 to 399)	1.85 (0.56 to 6.69)	14	1

Methotrexate-experienced patients (siehe Tabelle 3):

- After an inadequate response to methotrexate, several treatments were statistically superior to oral methotrexate for ACR50 response: triple therapy, methotrexate plus hydroxychloroquine, methotrexate plus leflunomide, methotrexate plus intramuscular gold, methotrexate plus most biologics, and methotrexate plus tofacitinib.
- The probability of response was 61% with triple therapy and ranged widely (27-70%) with other treatments.
- No treatment was statistically superior to oral methotrexate for inhibiting radiographic progression.
- Methotrexate plus abatacept had a statistically lower rate of withdrawals due to adverse events than several treatments.

Table 3 | Summary of findings: methotrexate inadequate response patients

Intervention	Absolute risk (95% CrI)	Average treatment effect relative to oral MTX (95% CrI)	Probability treatment superior to oral MTX	No of trials providing direct evidence
ACR50 (45 studies; 12549 patients)	**No of events/1000 patients at 1 year**	**Odds ratio**	**%**	
MTX	127	Reference	–	–
MTX + abatacept (IV)	357 (290 to 437)	3.81 (2.80 to 5.33)	>99	5
MTX + abatacept (SC)	377 (284 to 488)	4.16 (2.72 to 6.53)	>99	0
MTX + adalimumab	389 (330 to 462)	4.37 (3.38 to 5.89)	>99	10
MTX + etanercept	642 (456 to 818)	12.31 (5.76 to 30.78)	>99	3
MTX + golimumab (SC)	395 (273 to 539)	4.49 (2.57 to 8.01)	>99	3
MTX + golimumab (IV)	343 (207 to 514)	3.58 (1.79 to 7.25)	>99	1
MTX + infliximab	335 (264 to 422)	3.46 (2.46 to 5.00)	>99	6
MTX + rituximab	343 (241 to 477)	3.59 (2.18 to 6.27)	>99	3
MTX + tocilizumab (4 mg/kg)	273 (171 to 399)	2.57 (1.42 to 4.56)	>99	2
MTX + tocilizumab (8 mg/kg)	377 (264 to 499)	4.16 (2.46 to 6.85)	>99	3
MTX + tofacitinib	441 (325 to 568)	5.42 (3.31 to 9.01)	>99	3
MTX + hydroxychloroquine/chloroquine	566 (241 to 871)	8.94 (2.18 to 46.14)	>99	0
MTX + IM gold	704 (228 to 988)	16.34 (2.03 to 553.42)	>99	1
MTX + leflunomide	453 (245 to 703)	5.69 (2.23 to 16.27)	>99	1
MTX + sulfasalazine	267 (67 to 667)	2.50 (0.49 to 13.76)	87	0
MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine	605 (394 to 818)	10.51 (4.46 to 30.81)	>99	0
Radiographic progression (10 studies; 3238 patients)	**Mean change on Sharp-VdH scale over 1 year (points)**	**Standardized mean difference**	**%**	
MTX	3.35	Reference	–	–
MTX + abatacept (IV)	1.45 (–5.85 to 8.80)	–0.30 (–1.44 to 0.85)	84	1
MTX + abatacept (SC)	0.26 (–9.65 to 11.10)	–0.48 (–2.03 to 1.21)	86	0
MTX + adalimumab	0.51 (–6.42 to 7.96)	–0.44 (–1.53 to 0.72)	90	1
MTX + etanercept	–0.49 (–12.09 to 11.06)	–0.60 (–2.41 to 1.21)	87	0
MTX + golimumab (SC)	2.44 (–2.77 to 7.66)	–0.14 (–0.96 to 0.67)	76	2
MTX + golimumab (IV)	0.52 (–6.56 to 7.98)	–0.44 (–1.55 to 0.73)	89	1
MTX + infliximab	–1.08 (–8.34 to 6.35)	–0.69 (–1.83 to 0.47)	94	1
MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine	0.70 (–9.58 to 11.05)	–0.41 (–2.02 to 1.20)	82	0
Withdrawals due to adverse events (53 studies; 9950 patient years)	**No of events/1000 patients in 1 year**	**Rate ratio**	**%**	
MTX	73	Reference	–	–
MTX + abatacept (IV)	54 (31 to 90)	0.76 (0.44 to 1.30)	85	6
MTX + abatacept (SC)	39 (21 to 72)	0.55 (0.28 to 1.03)	97	0
MTX + adalimumab	100 (67 to 155)	1.44 (0.95 to 2.30)	4	8
MTX + certolizumab	99 (56 to 196)	1.42 (0.79 to 2.99)	13	4
MTX + etanercept	89 (40 to 195)	1.28 (0.56 to 2.92)	29	3
MTX + golimumab (SC)	72 (28 to 184)	1.02 (0.39 to 2.78)	48	3
MTX + golimumab (IV)	92 (26 to 370)	1.32 (0.36 to 6.31)	34	1
MTX + infliximab	112 (70 to 179)	1.62 (0.99 to 2.70)	3	6
MTX + rituximab	141 (53 to 376)	2.07 (0.74 to 6.45)	8	3
MTX + tocilizumab (4 mg/kg)	112 (67 to 191)	1.63 (0.95 to 2.90)	4	3
MTX + tocilizumab (8 mg/kg)	118 (74 to 188)	1.71 (1.01 to 2.84)	2	5
MTX + tofacitinib	87 (52 to 152)	1.24 (0.74 to 2.26)	21	4
MTX + ciclosporin	212 (84 to 503)	3.27 (1.20 to 9.57)	1	2
MTX + IM gold	260 (35 to 999)	4.12 (0.49 to 102.75)	10	1
MTX + leflunomide	127 (53 to 290)	1.86 (0.74 to 4.68)	8	1
MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine	125 (62 to 249)	1.82 (0.87 to 3.92)	5	0

4. Fazit der Autoren: *Triple therapy (methotrexate plus sulfasalazine plus hydroxychloroquine) and most regimens combining biologic DMARDs with methotrexate were effective in controlling disease activity, and all were generally well tolerated in both methotrexate naive and methotrexate exposed patients.*

Canadian Agency for Drugs and Technologies

1. Fragestellung

1. What is the clinical effectiveness and safety of switching biologics for adult patients with rheumatoid arthritis (RA)?

in Health, 2015 [5]. Biologic Switching for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines	2. What are the evidence-based guidelines associated with switching biologics for adult patients with RA?
	2. Methodik Population: Adult patients with RA Intervention: Biologics: TNF-α inhibitors (i.e., adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, and infliximab); β-cell depletors (i.e., rituximab); Interleukin-1 inhibitors (i.e., anakinra); Interleukin-6 inhibitors (i.e., tocilizumab); Janus kinase inhibitors (i.e., tofacitinib); T-cell co-stimulation inhibitors (i.e., abatacept) Komparator: Biologics (i.e., switching within class and switching out of class) Endpunkt: siehe Ergebnisteil Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): January 1, 2010 and November 10, 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 publications met the inclusion criteria and were included in this report.The 17 publications comprised five SRs two RCTs and eight evidence-based guidelines (with relevant details reported in ten publications). Specifically, two guidelines by the American College of Rheumatology (ACR) and Brazilian Society of Rheumatology American College of Rheumatology (BSR) are represented by two publications each. *Hinweis*: Es wurden folgende Studiendesigns eingeschlossen: Health technology assessments (HTAs), SRs, meta-analyses (MAs), RCTs, and evidence-based guidelines Qualitätsbewertung der Studien: The included SRs, RCTs, and evidence-based guidelines were critically appraised, using the Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) tool, Downs and Black instrument, and the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) II instrument, respectively. Summary scores were not calculated for the included studies; rather, the strengths and limitations of each included study were described.
	3. Ergebnisdarstellung *Hinweis*: *Patient Population* → Five SRs included adult patients with RA who previously had an inadequate response or an exposure to one or more TNF-α inhibitors. Two RCTs included adult patients with RA who had discontinued one or more TNF-α inhibitors for lack of efficacy, intolerance, or other reasons (e.g., cost or insurance coverage issues). *Interventions and Comparators* → Five SRs compared switching from one or more TNF-α inhibitors to another biologic, whether a TNF-α inhibitor (i.e., within-class) or non-TNF biologic (i.e., out-of-class), versus switching to placebo, no other treatment, or another biologic. Two SRs made indirect pairwise comparisons between biologics, using the results of placebo-controlled trials, considering the lack of head-to-head trials. All intervention and control groups were administered with concurrent synthetic DMARDs. Two RCTs compared switching from one or more TNF-α inhibitors to another TNF-α inhibitor (i.e., within-class), specifically certolizumab pegol or golimumab, versus switching to placebo. All intervention and control

groups were administered with concurrent synthetic DMARDs.

Qualität der Studien und Systematischen reviews:
Five SR were of variable quality. Duplicate study selection and data extraction was conducted in three SRs. A comprehensive literature search was conducted in three SRs including grey literature, whereas no detailed search strategy was provided in two SRs. Four SRs provided a list of the included studies and their characteristics, but only one SR provided a list of the excluded studies. The scientific quality of the included studies was assessed in all five SRs but not explicitly described in two SRsand not used in formulating conclusions in one SR. None of the five SRs assessed the likelihood of publication bias. While two SRs declared no conflict of interest, one SR made no statement, and two SRs declared previous involvement with pharmaceutical companies and technology assessments.
Two RCTs were generally of poor quality.

What is the clinical effectiveness and safety of switching biologics for adult patients with RA?

ACR 20/50/70 Responses:
Five SRs and two RCTs reported that switching from one or more TNF-α inhibitors to another biologic, whether a TNF-α inhibitor (i.e., certolizumab pegol, golimumab, or unspecified TNF-α inhibitors as a class) or non-TNF inhibitor (i.e., abatacept, rituximab, or tocilizumab), provided significant improvement in treatment response over placebo or no other treatment, when taken in combinations with synthetic DMARDs. For example, the odd ratios (ORs), with the 95% confidence intervals (CIs), of achieving the ACR 20 response at 24 weeks, comparing biologics to placebo, fell in the following ranges, presented as the OR (95% CI):

- Between 2.577 (1.518 to 4.496)7 and 3.325 (1.71 to 6.47)11 for golimumab
- Between 4.180 (2.55 to 6.85)11 and 4.226 (2.606 to 7.023)7 for abatacept
- Between 4.736 (3.10 to 7.25)11 and 4.822 (3.176 to 7.492)7 for rituximab
- Between 8.901 (4.86 to 16.31)11 and 9.060 (5.064 to 17.000)7 for tocilizumab

Using indirect pairwise comparisons, two SRs reported greater improvement in treatment response with switching to tocilizumab compared to another TNF-α inhibitor (i.e., golimumab), but only one SR demonstrated statistically significant differences with switching to abatacept or rituximab compared to golimumab

HAQ-DI Scores
Four SRs and two RCTs reported that switching from one or more TNF-α inhibitors to another biologic, whether a TNF-α inhibitor (i.e., certolizumab pegol, golimumab, or unspecified TNF-α inhibitors as a class) or non-TNF inhibitor (i.e., abatacept, rituximab, or tocilizumab), provided significant improvement in physical function over placebo or no other treatment, when taken in combinations with synthetic DMARDs. For example, the mean differences (MDs), with the 95% CIs, in reductions in the HAQ-DI scores at 24 weeks, comparing biologics to placebo, were as follows, presented as the MD (95% CI):

- -0.140 (-0.255 to -0.026)7 for golimumab
- -0.400 (-0.499 to -0.299)7 for abatacept
- -0.300 (-0.397 to -0.203)7 for rituximab
- -0.340 (-0.453 to -0.227)7 for tocilizumab

Using indirect pairwise comparisons, one SR7 reported greater improvement in physical function with switching to non-TNF biologics (i.e., abatacept, rituximab, or tocilizumab), compared to another TNF-α inhibitor (i.e., golimumab). For example, the MDs, with the 95% CIs, in reductions in the HAQ-DI scores at 24 weeks, comparing biologics to golimumab, were

	as follows, presented as the MD (95% CI): • -0.260 (-0.411 to -0.107)7 for abatacept • -0.160 (-0.310 to -0.010)7 for rituximab • -0.200 (-0.360 to -0.039)7 for tocilizumab **Disease Activity and DAS 28 and CDAI Scores** Two SRs and two RCTs reported that switching from one or more TNF-α inhibitors to another biologic, whether a TNF-α inhibitor (i.e., certolizumab pegol or golimumab) or non-TNF inhibitor (i.e., abatacept, rituximab, or tocilizumab), provided significant improvement in disease activity over placebo or no other treatment, when taken in combinations with synthetic DMARDs. For example, the risk ratio (RR) for achieving low disease activity for switching to abatacept, rituximab, or tocilizumab, compared to the control at six months, after TNF-α inhibitor failure, was 6.59, with the 95% CI 4.01 to 10.82. The RR for the DAS 28 remission for tocilizumab was 10.02, with the 95% CI 3.20 to 31.42.14 The CDAI low disease activity (i.e., CDAI < 10) was significantly higher in the patients treated with certolizumab pegol after 12 weeks, compared to the patients treated with placebo (no effect sizes were provided, with a *p*-value = 0.046). **EULAR Response** One SR12 reported that switching from one or more TNF-α inhibitors to a non-TNF inhibitor (i.e., rituximab) provided significant improvement in patient response over placebo or no other treatment, when taken in combinations with synthetic DMARDs. The RR for achieving the good or moderate EULAR response was 2.96, with the 95% CI 2.25 to 3.89. **SF-36 Scores** One SR reported that that switching from one or more TNF-α inhibitors to a non-TNF inhibitor (i.e., abatacept or rituximab), provided significant improvement in quality of life over placebo or no other treatment, when taken in combinations with synthetic DMARDs. The MD between the intervention and control groups in the SF-36 mental and health scores, respectively, was 3.70, with the 95% CI 1.45 to 5.95, and 5.50, with the 95% CI 3.74 to 7.26, for abatacept and 3.07 and 5.16, with the 95% CI not reported, for rituximab. **Incidences of Adverse Events, Infections, and Injection Site or Infusion Reactions** Two SRs and two RCTs reported that the risk of adverse events or infections associated with switching from one or more TNF-α inhibitors to another biologic, whether a TNF-α inhibitor (i.e., certolizumab pegol, golimumab, or unspecified TNF-α inhibitors as a class) or non-TNF inhibitor (i.e., abatacept, rituximab, or tocilizumab), was comparable to placebo or no other treatment, when taken in combinations with synthetic DMARDs. One SR reported no differences in the risk of injection site reactions or infusion reactions for abatacept or rituximab versus placebo. Using indirect pairwise comparisons, one SR reported significantly fewer adverse events for switching to golimumab compared to abatacept, rituximab, or tocilizumab. The risk differences (RD), comparing biologics to golimumab, were 0.13 for abatacept, 0.18 for rituximab, and 0.18 for tocilizumab, with the 95% CI not reported.
	4. Fazit der Autoren: *The majority of studies focused on adult patients with RA who had an inadequate response or were intolerant to one or more TNF-α inhibitor. Five SRs and two RCTs reported significant improvement in various measures of clinical effectiveness (i.e., treatment response, physical function, joint damage, disease activity, quality of life, or treatment withdrawals), without significant increase in safety issues (i.e., adverse events, infections, or injection site or infusion reactions),*

	associated with switching from one or more TNF-α inhibitors to another biologic, whether a TNF-α inhibitor (i.e., certolizumab pegol, golimumab, or unspecified TNF-α inhibitors as a class) or non-TNF inhibitor (i.e., abatacept, rituximab, or tocilizumab), over placebo or no other treatment. Two SRs reported greater improvement with switching to the non-TNF biologic tocilizumab (i.e., out-of-class switching), compared to another TNF-α inhibitor, golimumab (i.e., within-class switching), while only one SR reported statistically significant greater improvement with switching to the non-TNF biologics abatacept or rituximab compared to golimumab. One RCT reported greater improvement in treatment response with switching to golimumab from etanercept or infliximab, compared to from adalimumab, and also from one previous TNF-α inhibitor, compared to two or three previous TNF-α inhibitors. All intervention and control groups were administered with concurrent synthetic DMARDs. The five SRs were of variable quality, and two RCTs were of poor quality. Therefore, the evidence presented in this report should be interpreted with caution. 5. Hinweise durch FB Med • The SRs included in this report identified a limited number of relevant studies, ranging from three to seven primary studies, none of which were head-to-head RCTs directly comparing one biologic to another biologic (instead of placebo or no treatment)
Lee YH et al., 2015 [22]. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of	1. Fragestellung This study aimed to assess the relative efficacy and safety of biologics and tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis (RA) showing an inadequate response to tumor necrosis factor (TNF) inhibitors
	2. Methodik Bayesian network meta-analysis Population: RA patients with active disease that failed to respond to TNF inhibitors and were started on a second line biologic drug Intervention / Komparator: tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib Endpunkt: ACR20 (primärer Endpunkt), ACR50, ACR70,response rates, and remission Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to March 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Four RCTs including 1796 patients met the inclusion criteria Qualitätsbewertung der Studien: The Jadad scale. Quality was classified as high (score of 3–5) versus low (score of 0–2).

randomized controlled trials	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualität der Studien:</u> Jadad scores of the studies were 3–4, indicating high study quality <u>*Hinweis*</u>: Inconsistency and sensitivity analysis Inconsistency plots that assessed network inconsistencies between direct and indirect estimates showed no evidence those inconsistencies may significantly affect the network meta-analysis results. • The tocilizumab 8 mg group showed a significantly higher American College of Rheumatology 20% (ACR20) response rate than the abatacept and tofacitinib groups. • Ranking probability based on surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) indicated that tocilizumab 8 mg had the highest probability of being the best treatment for achieving the ACR20 response rate (SUCRA = 0.9863), followed by rituximab (SUCRA = 0.6623), abatacept (SUCRA = 0.5428), tocilizumab 4 mg (SUCRA = 0.4956), tofacitinib 10 mg (SUCRA = 0.4715), tofacitinib 5 mg (SUCRA = 0.3415) and placebo (SUCRA = 0). • In contrast, the safety based on the number of withdrawals due to adverse events did not differ significantly among the treatment options.
	4. Fazit der Autoren: *In conclusion, using a Bayesian network meta-analysis involving 1796 patients, we found that tocilizumab 8 mg was the second-line non-TNF biologic with the highest performance regarding an early good response based on ACR20 response and acceptable safety profile, followed by rituximab, abatacept and tofacitinib, and none of these options was associated with a significant risk of withdrawal due to AEs. Our results suggest a difference in efficacy among biologics and tofacitinib in patients with active RA refractory to anti-TNF therapy. Long-term studies are needed to determine the relative efficacy and safety of biologics and tofacitinib in a large number of patients with active RA that inadequately responds to TNF inhibitors.* 5. Hinweise durch FB Med • Es sind die allgemeinen Limiationen bei indirekten Vergleichen zu beachten
Stevenson M et al., 2016 [46]. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept	1. Fragestellung The objective was to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of seven biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) compared with each other and conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs). The decision problem was divided into those patients who were cDMARD naive and those who were cDMARD experienced; whether a patient had severe or moderate to severe disease; and whether or not an individual could tolerate methotrexate (MTX).
	2. Methodik A systematic review of randomised controlled trials of efficacy was undertaken. Network meta-analyses (NMAs) were undertaken for patients who were cDMARD

for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation	naive and for those who were cDMARD experienced. Sensitivity analyses were undertaken to explore the impact of including RCTs with a small proportion of bDMARD experienced patients and where MTX exposure was deemed insufficient <u>→ NMAs were conducted to determine efficacy using two different disease activity measures (ACR and EULAR responses)</u> Population: The three populations under consideration in this assessment were: i. Adults with severe active RA not previously treated with MTX (defined by a DAS of ≥ 5.1). In the original protocol29 this population was defined as 'adults with severe active RA not previously treated with MTX or other DMARDs (defined by a DAS of ≥ 5.1)'. However, this definition was subsequently modified and broadened by the Assessment Group (in consultation with clinical experts) to include 'adults with severe active RA not previously treated with MTX' to permit the inclusion of trial populations relevant to the decision problem which were MTX naive, but may have had some prior experience of other cDMARDs. ii. Adults with severe active RA who had been previously treated with conventional DMARDs only, including MTX (unless contraindicated or inappropriate) (defined by a DAS of ≥ 5.1). iii. Adults with moderate to severe active RA who had been previously treated with conventional DMARDs only, including MTX (unless contraindicated or inappropriate) (defined as a DAS between 3.2 and 5.1). Intervention: The following interventions were included: 1. For RA not previously treated with MTX: i. ADA ii. ETN iii. IFX iv. GOL. 2. For RA that has been previously treated with conventional DMARDs only: i. ADA ii. ETN iii. IFX iv. CTZ v. GOL vi. ABT (i.v. and s.c. preparations) vii. TCZ. The above interventions were assessed in accordance with licensed indications and could be delivered in conjunction with cDMARDs or as monotherapy (as defined in licensed indications). Komparator: The relevant comparators differed according to the population considered and included the following: 1. For severe active RA not previously treated with MTX: iv. combination therapy with conventional DMARDs (including MTX and at least one other DMARD, such as SSZ and LEF) or DMARD monotherapy with dose escalation v. biologic interventions compared with each other. 2. For severe active RA that has been previously treated with conventional DMARDs

	only: i. management strategies involving further conventional DMARDs (e.g. SSZ, LEF), NSAIDs and corticosteroids ii. biologic interventions compared with each other. 3. For moderate to severe active RA that has been previously treated with conventional DMARDs only: i. management strategies involving further conventional DMARDs (e.g. SSZ, LEF), NSAIDs and corticosteroids ii. biologic interventions compared with each other. Endpunkte: disease activity (DAS28, ACR and EULAR responses, swollen and tender joint counts and patient and physician global assessments of disease activity); physical function [Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), but not modified versions of HAQ]; joint damage/radiological progression; pain; mortality; fatigue; extra-articular manifestations of disease; health-related quality of life l adverse effects of treatment Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche bis 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Of the remaining records, a total of 60 studies were included in the review. Sixty RCTs were included in the systematic review of clinical effectiveness. These comprised six trials with head-to-head comparisons of included biologic interventions, [academic-in-confidence (AiC) information has been removed, and 53 trials of biologic interventions compared with placebo (PBO) or cDMARDs. Methotrexate-naive trial populations are considered separately in the following results section as population 1. For population 1 there were a total of 15 RCTs included in the systematic review (ABT n = 0, ADA n = 6,CTZ n=0, ETN n=2, GOL n=1, IFX n=5, TCZ n=0 and head-to-head biologics n=1). Eight of the MTX-naive trials had data available for the NMA. All these seven trials provided ACR data; however, only one90 contributed EULAR data for analysis. A head-to-head trial of ADA versus ETN was identified but this trial was not eligible for the NMA (due to early escape at 12 weeks with no imputation for missing data). There were 45 trials with cDMARD-experienced populations (considered as populations 2 and 3) (ABT n=3, ADA n=7, CTZ n=2, ETN n=11, GOL n=3, IFX n=7, TCZ n=6, head-to-head biologics n=5 and grouped antiTNFs n = 1). Of these, 30 trials had data available for the NMA. Qualitätsbewertung der Studien: The quality assessment of included studies was informed by selected items listed in the NHS Centre for Reviews and Dissemination report48 and Cochrane Risk of Bias tool
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualität der Studien</u>: Generally, risk of bias was low overall, and low for baseline comparability, blinding, analysis by allocated treatment group and inclusion of ≥ 80% of

	participants randomised in the final analysis. There was greater risk of bias and a lack of clarity in many included trials for allocation sequence generation and concealment, and selective reporting of outcomes. <u>Population 1:</u> Although there was uncertainty in, and overlap between, the effects of treatment on ACR for interventions for patients in population 1, IFX plus MTX was associated with the biggest increase in response rate and this was likely to be the most effective intervention. Other interventions were less effective and appeared to fall into three groups: (1) intensive cDMARDs and ADA plus MTX; (2) ETN, GOL plus MTX and step-up combination cDMARDs; and (3) ADA and cDMARDs. <u>Population 2:</u> Although there was uncertainty in, and overlap between, the effects of treatment on EULAR for interventions in populations 2 and 3 in the main trials, ETN plus MTX and TCZ plus MTX were associated with the biggest increase in response rate. Other interventions were less effective and appeared to fall into two groups: (1) TCZ, GOL plus MTX, ADA plus MTX, ABT intravenous (i.v.) plus MTX and grouped biologics; and (2) ETN, IFX plus MTX, ADA and intensive cDMARDs. The inclusion of the additional studies in which patients received prior biologics resulted in broadly the same groupings, although CTZ plus MTX was associated with an even bigger response than ETN plus MTX and TCZ plus MTX. <u>Population 2 and 3:</u> Although there was uncertainty in, and overlap between, the effects of treatment on ACR for interventions in populations 2 and 3 in the main trials, ETN plus MTX, TCZ and TCZ plus MTX were associated with the biggest increase in response rate. Other interventions were less effective and appeared to fall into two groups: (1) ETN, GOL plus MTX, ABT subcutaneous plus MTX, ADA plus MTX, IFX plus MTX and ABT i.v. plus MTX; and (2) CTZ plus MTX, intensive cDMARDs and ADA. The inclusion of the additional studies in which patients received prior biologics suggested that CTZ plus MTX and ETN plus MTX resulted in the highest response rates. Other interventions appeared to give rise to broadly similar and slightly smaller response rates except for intensive cDMARDs and ADA which are associated with even smaller response rates.
	4. Fazit der Autoren: *Key research priorities include establishing, more precisely, HAQ progression while on cDMARDs; the relationship between HAQ score and utility; and the relationship between HAQ score and pain. Better evidence on the relative efficacies of bDMARDs and the reduction in efficacy when used after a different bDMARD would be beneficial, but it is acknowledged that large RCTs would be required to provide definitive answers.*
Donahue KE, 2012 [10]. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update.	**1. Fragestellung** Compare the benefits and harms of corticosteroids, oral and biologic diseasemodifying antirheumatic drugs (DMARDs) for adults with RA. Key Questions (KQs): • KQ1: For patients with RA, do drug therapies differ in their ability to reduce disease activity, to slow or limit the progression of radiographic joint damage, or to maintain remission? • KQ2: For patients with RA, do drug therapies differ in their ability to improve patient reported symptoms, functional capacity, or quality of life? • KQ3: For patients with RA, do drug therapies differ in harms, tolerability, patient adherence, or adverse effects? • KQ4: What are the comparative benefits and harms of drug therapies for RA in subgroups of patients based on stage of disease, prior therapy, demographics,

	concomitant therapies, or comorbidities?
	2. Methodik ***Population:*** Patienten mit RA ***Intervention:*** Corticosteroids, oral DMARDs, and biologic DMARDs ***Kontrolle(n):*** Corticosteroids, oral DMARDs, and biologic DMARDs, placebo ***Endpunkte:*** <u>Efficacy/effectivness</u> • KQ 1: - Disease activity - Radiographic joint damage - Remission • KQ 2: - Functional capacity - Quality of life - Patient-reported symptoms • KQ 3: Harms, tolerability, adherence, adverse effects • KQ 4: Benefits and harms in subgroups based on stage, history of prior therapy, demographics, concomitant therapies, comorbidities ***Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):*** 1980 – 02/2011 Nur RCTs, Beobachtungsstudien mit mehr als 100 Patienten, systematische Reviews ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** 31 head-to-head RCTs 1 head-to-head nicht-randomisiert/kontrollierte Studie 44 Placebo-kontrollierte Studien 28 Metaanalysen oder systematische Reviews 107 Observationsstudien identifiziert Included articles by key question KQ1 TOTAL = 125 (62) KQ2 TOTAL = 80 (47) KQ3 TOTAL = 201 (101) KQ4 TOTAL = 6 (2) *Some articles were included for more than one KQ, The first number listed includes all references identified in both the original and update reports ***Qualitätsbewertung der Studien:*** „To assess the internal validity of individual studies, the EPC adopted criteria for assessing the internal validity of individual studies from the U.S. Preventive Services Task Force and the NHS Centre for Reviews and Dissemination. To assess the quality of observational studies, we used criteria outlined by Deeks et al., 2003 (graded the strength of evidence for the outcomes determined)." Strength of Evidence: • ***High****:* Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

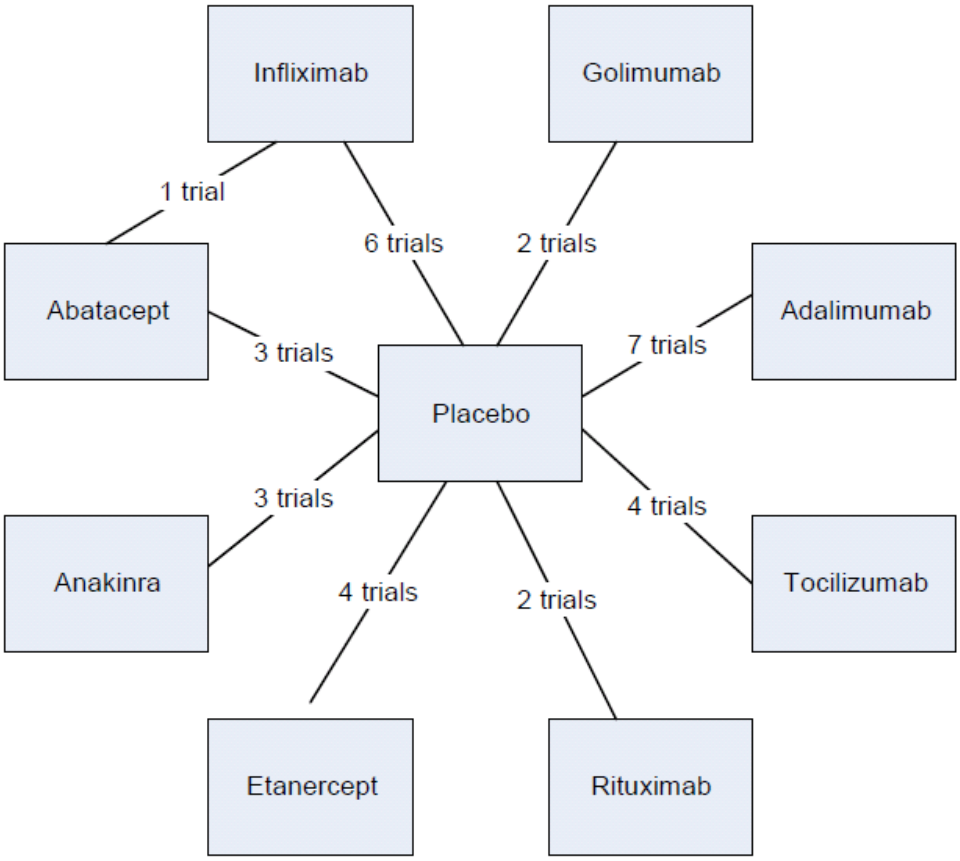
- ***Moderate**:* Further research may change our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- ***Low**:* Further research is likely to change our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
- ***Insufficient***: Evidence either is unavailable or does not permit estimation of an effect.

3. Ergebnisdarstellung

Evidenzbewertung:
Auswertung der Evidenz nach:

- individual oral DMARD vs. oral DMARD,
- oral DMARD combinations (with or without corticosteroids) vs. oral DMARD combinations,
- biologic vs. biologic, biologic vs. oral DMARD,
- biologics plus oral DMARD vs. biologic,
- biologic plus oral DMARD vs. oral DMARD,
- early RA strategies.
-

Figure 2. Evidence network for ACR 50 mixed treatment comparisons



Note: The total number of trials does not appear to equal30 (the total number of studies included in the analysis) because some trials have multiple arms that were included.

Direkter Vergleich: Adatacept vs. Infliximab: kein Unterschied nach 1 Jahr[1]:

- We found one head-to-head RCT that compared one biologic DMARD with

[1] Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheu-matoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis. 2008 Aug; 67(8):1096-103. PMID: 18055472.

another providing low strength of evidence that abatacept lessens disease activity at 1 year compared with infliximab. However, remission by DAS did not reach significance at 1 year.

Other existing direct head-to-head evidence is limited to a non-randomized, open-label effectiveness trial and six prospective cohort studies

Alle direkten und indirekten Vergleiche:

Table A. Summary of findings with strength of evidence

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Oral DMARD vs. Oral DMARD		
Leflunomide vs. MTX	No differences in ACR 20 or radiographic responses. **Low** No clinically significant difference for functional capacity. **Low** Greater improvement in health-related quality of life (SF-36 physical component) for leflunomide. **Low**	No consistent differences in tolerability and discontinuation rates. **Low** Mixed results for specific adverse events. **Insufficient**
Leflunomide vs. sulfasalazine	Mixed ACR response rates. **Insufficient** No differences in radiographic changes. **Low** Greater improvement in functional capacity for leflunomide **Low**	No differences in tolerability and discontinuation rates. **Low** Mixed results for specific adverse events. **Insufficient**
Sulfasalazine vs. MTX	No differences in ACR 20 response, disease activity scores and radiographic changes.[†] **Moderate** No differences for functional capacity.[†] **Moderate**	No differences in tolerability; more patients stayed on MTX long term. **Low** Mixed results for specific adverse events. **Insufficient**
Oral DMARD Combinations vs. Oral DMARD		
Sulfasalazine plus MTX vs. sulfasalazine or MTX monotherapy	In patients with early RA, no differences in ACR 20 response rates or radiographic changes. **Moderate** No differences in functional capacity. **Moderate**	Withdrawal rates attributable to adverse events higher with combination. **Low** Insufficient evidence for specific adverse events. **Insufficient**

Table A. Summary of findings with strength of evidence (continued)

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Oral DMARD plus prednisone vs. oral DMARD	Mixed results for disease activity. **Insufficient** Less radiographic progression in patients on DMARD plus prednisone. **Low** In patients with early RA, significantly lower radiographic progression and fewer eroded. joints **Low** Greater improvement in functional capacity for one oral DMARD plus prednisolone than for oral DMARD monotherapy. **Moderate** No difference in quality of life. **Low**	No differences in discontinuation rates; addition of corticosteroid may increase time to discontinuation of treatment. **Moderate** No differences in specific adverse events, except addition of corticosteroid may increase wound-healing complications. **Low**
Biologic DMARDs vs. Biologic DMARDs		
Abatacept vs. Infliximab	Greater improvement in disease activity for abatacept, but no difference in remission or functional capacity. Statistically significant difference between groups for quality of life (SF-36 PCS) that did not reach the minimal clinically important difference. **Low**	Discontinuation rates and severe adverse events higher with infliximab. **Low**
Biologic vs. biologic *(Mixed treatment comparisons)*	No significant differences in disease activity (ACR 50) in MTC analyses between abatacept, adalimumab, golimumab, infliximab, rituximab, and tocilizumab in patients resistant to MTX. **Low** Less improvement in disease activity (ACR 50) for anakinra compared with etanercept and compared with adalimumab in MTC analyses in patients resistant to MTX. Comparisons with abatacept, golimumab, infliximab, rituximab, and tocilizumab did not reach statistical significance. **Low**	Adjusted indirect comparisons found a more favorable withdrawal profile for certolizumab pegol than other biologic DMARDs. Also, etanercept and rituximab had a more favorable overall withdrawal profile than some other biologic DMARDs. Certolizumab pegol had fewer withdrawals due to lack of efficacy than adalimumab, anakinra, and infliximab. All but adalimumab, golimumab, and infliximab had fewer withdrawals than anakinra due to lack of efficacy. Both certolizumab pegol and infliximab had more withdrawals due to adverse events than etanercept and rituximab. **Low**
Biologic vs. biologic *(Mixed treatment comparisons)* (continued)	Greater improvement in disease activity (ACR 50) for etanercept compared with abatacept, adalimumab, anakinra, infliximab, rituximab, and tocilizumab in MTC analyses. No significant differences when compared with golimumab. **Low**	Risk for injection site reactions apparently highest with anakinra. **Low** Mixed results for specific adverse events. **Insufficient**
Biologic DMARDs vs. Oral DMARDs		
Anti-tumor necrosis factor drugs vs. MTX	In patients with early RA, no clinically significant differences in clinical response between adalimumab or etanercept and MTX; in patients on biologic DMARDs, better radiographic outcomes than in patients on oral DMARDs. **Moderate** No difference in functional capacity between adalimumab and MTX for MTX-naïve subjects with early RA; mixed results for etanercept vs. MTX. **Low**; **Insufficient** Faster improvement in quality of life with etanercept than MTX. **Low**	No differences in adverse events in efficacy studies. **Low** Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. **Insufficient**

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Biologic DMARD Combinations		
Biologic DMARD plus biologic DMARD vs. biologic DMARD	No additional benefit in disease activity or functional capacity from combination of etanercept plus anakinra compared with etanercept monotherapy or combination of etanercept plus abatacept compared with abatacept monotherapy, but greater improvement in quality of life with etanercept plus abatacept vs. etanercept. **Low**	Substantially higher rates of serious adverse events from combination of two biologic DMARDs than from monotherapy. **Moderate**

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Biologic DMARDs plus MTX vs. biologic DMARDs	Better improvements in disease activity from combination therapy of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab) plus MTX than from monotherapy with biologics. **Moderate** In MTX-naive patients with early aggressive RA, better ACR 50 response, significantly greater clinical remission, and less radiographic progression in the combination therapy group. **Low** In MTX-naïve subjects or those not recently on MTX, greater improvement in functional capacity (**Moderate**) and quality of life (**Low**) with combination therapy. In subjects with active RA despite treatment with MTX, no difference in functional capacity or quality of life. **Low**	No differences in adverse events in efficacy studies. **Low** Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. **Insufficient**
Biologic DMARDs plus oral DMARD other than MTX vs. biologic DMARDs	No difference in clinical response rates, functional capacity, and quality of life between etanercept plus sulfasalazine and etanercept monotherapy. **Low**	No differences in adverse events in efficacy studies. **Low** Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events **Insufficient**
Biologic DMARD plus MTX vs. MTX	Better clinical response rates, functional capacity, and quality of life from combination therapy of biologic DMARDs and MTX than from MTX monotherapy. **High** for clinical response and functional capacity, **Moderate** for quality of life	Better tolerability profile for MTX plus abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, and rituximab than for MTX monotherapy from meta-analysis. **Low** Mixed evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. **Insufficient**

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Strategies in Early RA		
Two oral DMARDs plus prednisone vs. oral DMARD	In patients on two oral DMARDs, improved ACR 50 response rates, disease activity scores, but no difference at 56 weeks. **Low** In patients with early RA, significantly lower radiographic progression and fewer eroded joints at 56 weeks. **Low** More rapid improvement in functional capacity by 28 weeks but no differences by 56 weeks. **Low**	No differences in discontinuation rates. **Moderate**
Three oral DMARDs plus prednisone vs. one oral DMARD	In patients on three oral DMARDs, improved ACR 50 response rates, disease activity scores, and less work disability. **Low** In patients with early RA, significantly lower radiographic progression and fewer eroded joints **Low**	No differences in discontinuation rates. **Moderate**
Sequential monotherapy starting with MTX vs. step-up combination therapy vs. combination with tapered high-dose prednisone vs. combination with infliximab	Less radiographic progression, lower disease activity scores, and better functional ability and health-related quality of life from initial combination therapy of MTX, sulfasalazine, and tapered high-dose prednisone or initial combination therapy with infliximab plus MTX than from sequential DMARD monotherapy or step-up combination therapy. However no differences between groups for functional ability and quality of life by 2 years and no difference in remission at 4 years. **Low**	No differences in serious adverse events between groups. **Low**

a. † at MTX doses ranging from 7.5-25 mg per week

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Limited head-to-head comparative evidence does not support one therapy over another for adults with RA. Network meta-analyses from placebo-controlled trials of biologics suggest some differences, including higher odds of reaching ACR 50 response, but strength of evidence was low

5. Hinweise durch FB Med

- nicht immer eindeutige Angaben zur Vorbehandlung
- die meisten Studien waren von angemessener methodischer Qualität.

Machado MA et al., 2013 [27].

Adalimumab in rheumatoid arthritis treat-ment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.

1. Fragestellung

Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the efficacy and safety of Adalimumab in the treatment of RA.

2. Methodik

Population: Erwachsene mit RA (nicht spezifiziert). Laut Angaben des Reviews sind zwei Studien in der Analyse enthalten, welche Therapienaive Patienten beinhalteten (GUEPARD und PREMIER Studie)

Interventionen, Kontrolle (Vergleiche): Adalimumab, etanercept, infliximab and rituximab

Endpunkte:

Primär:

ACR20 response defined by the ACR

Sekundär:

- ACR50 and ACR70 responses,
- in which there are 50% and 70% improvement in the same parameters,
- in addition to functionality,

- measured by the HAQ scale, radiographic outcomes, loss to follow-up and safety

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 06/2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30 [Adalimumab: 11 (n = 3461); Infliximab: 10; Etanercept: 20; Rituximab: 14]

Qualitätsbewertung der Studien: Quality assessment by the modified Jadad scale and risk of bias assessment proposed by the Cochrane Collaboration were employed.

3. Ergebnisse

- Eleven articles related to adalimumab were included and considered nine studies with 3461 patients.

- 10 studies showed low risk of bias regarding the blinding of partici-pants and personnel and blinding of outcome assessment.

Table 2 – Risk of bias proposed by the Cochrane Collaboration[11] and modified Jadad scale score10 of the methodological quality of the studies included in the systematic review.

Study	Random generation of allocation sequence (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data	Selective reporting of outcomes	Modified Jadad scale
Van de Putte et al., 2004[24]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Uncertain	6
PREMIER (Breedveld 2006; Kimel 2008)[18,20]	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5
DE019 (Keystone et al., 2004; Jamal et al.,2009)[21,22]	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5
Kim et al., 2007[27]	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5
ARMADA (Weinblatt et al., 2003)[16]	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5
CHANGE (Miyasaka et al., 2008)[28]	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5
Chen et al., 2009[23]	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	4
STAR (Furst et al., 2003)[17]	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Uncertain	4
GUEPARD (Soubrier et al., 2009)[19]	Uncertain	Uncertain	High risk	High risk	Low risk	Low risk	3

Efficacy:
Patients who received the combination treatment of adalimumab and methotrexate showed better efficacy results and lower radiographic progression when compared to placebo + methotrexate in 24-104 weeks.

Meta-analysis of ACR20, ACR50 and ACR70 responses in up to 24 weeks. Adalimumab 40 mg every two weeks + DMARDs vs. placebo + DMARDs:

Study or Subgroup	ADA + MTX (DMARDs) Events	Total	Placebo + MTX (MMCD) Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.1.1 ACR20						
STAR (Fusrt 2003) 17	168	318	111	318	39.4%	1.51 [1.26, 1.82]
GUEPARD (Soubrier 2009)19	28	33	16	32	14.5%	1.70 [1.17, 2.47]
DE019 (Keystone 2004)21	131	207	59	200	28.7%	2.15 [1.69, 2.72]
Chen 2009 23	19	35	4	12	3.2%	1.63 [0.69, 3.83]
ARMADA (Weinblatt 2003)26	45	67	9	62	0.0%	4.63 [2.47, 8.66]
Kim 2007 27	40	65	23	63	14.3%	1.69 [1.15, 2.46]
Subtotal (95% CI)		**658**		**625**	**100.0%**	**1.73 [1.48, 2.02]**
Total events	386		213			
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 5.23, df = 4 (P = 0.26); I² = 24%						
Test for overall effect: Z = 6.86 (P < 0.00001)						
1.1.2 ACR50						
STAR (Fusrt 2003) 17	92	318	36	318	31.2%	2.56 [1.80, 3.64]
GUEPARD (Soubrier 2009)19	22	33	9	32	17.9%	2.37 [1.30, 4.34]
DE019 (Keystone 2004)21	81	207	19	200	24.6%	4.12 [2.60, 6.53]
Chen 2009 23	12	35	4	12	0.0%	1.03 [0.41, 2.59]
ARMADA (Weinblatt 2003)26	37	67	5	62	10.6%	6.85 [2.88, 16.31]
Kim 2007 27	28	65	9	63	15.7%	3.02 [1.55, 5.87]
Subtotal (95% CI)		**690**		**675**	**100.0%**	**3.23 [2.35, 4.44]**
Total events	260		78			
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 6.74, df = 4 (P = 0.15); I² = 41%						
Test for overall effect: Z = 7.23 (P < 0.00001)						
1.1.3 ACR70						
STAR (Fusrt 2003) 17	47	318	11	318	33.8%	4.27 [2.26, 8.09]
GUEPARD (Soubrier 2009)19	15	33	6	32	21.3%	2.42 [1.08, 5.46]
DE019 (Keystone 2004)21	43	207	5	200	17.3%	8.31 [3.36, 20.55]
Chen 2009 23	5	35	0	12	1.8%	3.97 [0.24, 66.96]
ARMADA (Weinblatt 2003)26	18	67	3	62	10.4%	5.55 [1.72, 17.93]
Kim 2007 27	14	65	5	63	15.4%	2.71 [1.04, 7.09]
Subtotal (95% CI)		**725**		**687**	**100.0%**	**4.07 [2.77, 5.96]**
Total events	142		30			
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 5.14, df = 5 (P = 0.40); I² = 3%						
Test for overall effect: Z = 7.20 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: Chi² = 24.32, df = 2 (P < 0.00001), I² = 91.8%						

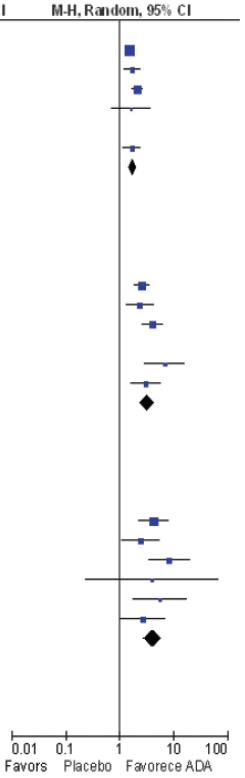


Fig. 2 – Meta-analysis of ACR20, ACR50 and ACR70 responses in up to 24 weeks. Adalimumab 40 mg every two weeks + DMARDs vs. placebo + DMARDs.
DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; MTX, methotrexate. ADA, adalimumab.
Statistics I² >40% indicates statistical heterogeneity between the studies. A P value < 0.10 in the Chi-square test indicates heterogeneity.

Results of the meta-analyses for HAQ, AE and loss to follow-up for comparisons ADA 40 mg every two weeks+ DMARDs vs. placebo + DMARDs and ADA 40 mg every two weeks vs. placebo:

Outcome	Period (weeks)	Studies	Participants	Measure of effect (95%CI) *	I^2 (%)[a]	P value[b]
ADA 40 mg + MMCD vs. placebo + MMCD						
HAQ	Up to 24	4[19,21,26,27]	729	-0.32 (-0.40; -0.24)	0	0.99
HAQ	52	2[18,21]	932	-0.32 (-0.39; -0.24)	0	0.60
Loss due to lack of efficacy	Up to 104	4[17,18,21,27]	1696	0.31 (0.21; 0.45)	0	0.80
Loss due to adverse reaction	Up to 104	6[17,18,21,23,26,27]	1872	1.55 (1.08; 2.21)	0	0.61
Adverse reactions	Up to 104	5[17,18,21,23,27]	1955	1.03 (1.00; 1.05)	0	0.67
Severe adverse reactions	Up to 24	3[17,23,27]	811	0.84 (0.58; 1.20)	0	0.54
Infections	Up to 24	3[17,23,27]	1171	1.07 (0.93; 1.24)	0	0.59
Severe infections	Up to 104	6[17,18,21,23,26,27]	2014	1.73 (0.72; 4.14)	27	0.23
Reaction at the injection site	Up to 52	4[17,21,23,26]	1219	1.32 (1.02; 1.71)	2	0.38
Tuberculosis	Up to 104	5[17,18,21,23,27]	1743	2.25 (0.46; 11.02)	0	0.96
Cancer	Up to 104	6[17,18,21,23,26,27]	2226	1.02 (0.30; 3.47)	0	0.53
Death	Up to 104	5[17,18,21,23,27]	1743	2.38 (0.52; 10.84)	0	0.88
ADA 40 mg vs. placebo						
ACR20	24/26	2[24,28]	401	2.67 (1.89; 3.77)	0	0.45
HAQ	24/26	2[24,28]	401	-0.31 (-0.42; -0.19)	0	0.93
Loss due to adverse reaction	24/26	2[24,28]	401	3.34 (1.27; 8.80)	0	0.55
Severe adverse reactions	24/26	2[24,28]	401	1.24 (0.49; 3.13)	68	0.08
Reaction at the injection site	24/26	2[24,28]	401	12.45 (3.92; 39.52)	0	0.68

Safety:
The results of the meta-analyses of AEs were not statistically significant, except for reactions at the injection site, which favored the control group.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Adalimumab efficacy was demonstrated in monotherapy and when associated to a DMARD, but the evidence for combined use is more robust.
- The results of the systematic review and meta-analysis showed that patients who were treated with ADA 40 mg every two weeks associated with MTX showed better efficacy results and lower radiographic progression when compared to patients receiving placebo + MTX. The risk of occurrence of loss to follow-up due to lack of efficacy was higher in the placebo + MTX group, while the loss due to adverse reactions was higher in the ADA + MTX group. However, these results are more robust for a follow-up of 24 weeks, as only two studies evaluated the patients for 52 and only one for 104 weeks
- There was no statistically significant difference regarding the efficacy and loss to follow-up due to lack of efficacy between the ADA monotherapy group with ADA 40 mg every two weeks and MTX monotherapy, whereas radiographic progression for the group that used ADA showed better results.
- The combination of ADA 40 mg every other week + MTX when compared to ADA 40 mg every two weeks as monotherapy showed better outcomes in ACR response and radiographic progression, whereas in the HAQ scale the result was statistically significant only at 52 weeks and also favorable to the combination. The risk of loss to follow-up due to lack of efficacy was higher for the monotherapy. These comparisons were evaluated by only one trial.
- The results of the meta-analyses of AEs were not statistically significant, except for reactions at the injection site, which favored the control group. Adalimumab efficacy was demonstrated in monotherapy and when associated to a DMARD, but the evidence for combined use is more robust.

	5. Hinweise der FB Med • Schweregrad der Erkrankung spielte keine Rolle bei der Auswertung der Primärstudien.
Golicki D et al., 2012 [14]. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials	**1. Fragestellung** Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Leflunomid verglichen mit Placebo, MTX, und Sulfasalazin in der Monotherapie.
	2. Methodik Population: Patienten mit RA Intervention: Leflunomid Komparator: Placebo or any other active treatment Endpunkte: • ACR Ansprechen • Lebensqualität • Schmerzempfinden • Krankheitsaktivität • Laborparameter • Nebenwirkungen Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to Dec 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n = 2861) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale.
	3. Ergebnisdarstellung ***Anzahl relevanter Studien/Patienten:*** 7 (n = 2861) • 1432 Patienten unter Leflunomid • 312 Patienten unter Placebo • 922 unter MTX • 133 unter Sulfasalazin Studiencharakteristika: siehe Tab

TABLE 1 Characteristics of included trials

Trial	Number and localization of centers	Population size	Duration of follow-up (weeks)	Population	Type of intervention (n)	Comparator (n)	Trial design	Assessment of trial quality by Jadad (points)
Mladenovic et al.[23]	6 Yugoslavia, Croatia, Slovenia	402	24	RA, active phase	LEF 5 mg/d (95) LEF 10 mg/d (101) LEF 25 mg/d (104)	placebo (102)	RCT, DB	4 (2/1/1)[a]
Smolen et al.[24]	36 Europe, Australia, New Zealand, South Africa	358	104	RA, active phase	LEF 20 mg/d (133)	placebo (92) sulfasalazine (133)	RCT, DB	5 (2/2/1)
Strand et al.[25]	47 United States, Canada	482	104	RA, active phase	LEF 20 mg/d (182)	placebo (118) MTX 7.5–15 mg/w (182)	RCT, DB	5 (2/2/1)
Emery et al.[26]	117 Europe, South Africa	999	104	RA, active phase	LEF 20 mg/d (501)	MTX 10–15 mg/w (498)	RCT, DB	4 (1/2/1)
Kraan et al.[27]	2 The Netherlands, United Kingdom	39	16	RA, active phase, early phase	LEF 20 mg/d (18)	MTX 15 mg/w (21)	RCT, DB	3 (1/1/1)
Kraan et al.[28]	2 The Netherlands	15	52	RA, active phase	LEF 20 mg/d (7)	MTX 7.5–15 mg/w (8)	RCT, DB	2 (1/1/0)
Bao et al.[29]	9 China	566	12	RA, active phase	LEF 20 mg/d (323)	MTX 15 mg/w (243)	RCT, DB	4 (1/2/1)

[a] summary Jadad scale depends on 3 factors: randomization (0–2 points; 1st figure in parentheses), blinding (0–2 points; 2nd figure in parentheses), and description of patients excluded from the study (0–1 point; 3rd figure in parentheses).

Wirksamkeit

Leflunomid vs. MTX:

- keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Reduktion in den meisten Anzeichen und Symptomen der RA; bei jedoch allgemein hoher Heterogenität zwischen den Studien.
- Leflunomid zeigte teilweise (nicht zu jedem Zeitpunkt) eine stat. signifikante Überlegenheit gegenüber MTX hinsichtlich der Endpunkte: Anzahl an Patienten mit einem ACR 50 und ACR 70 Ansprechen (jeweils nach einem Jahr), der durch den Arzt beur-teilten Krankheitsaktivität (nach 12-16 Wochen), der Reduktion des C-reaktiv Protein (CRP) Levels (nach 12-16 Wochen), und der Verbesserung der Lebensqualität (gemessen anhand HAQ; nach 1 Jahr knapp und nach 2 Jahren).
- In den verbleibenden Endpunkten zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen.

FIGURE 2 Meta-analysis of efficacy of leflunomide vs. placebo: ACR20 responders

Abbreviations: ACR – American College of Rheumatology, CI – confidence interval

Study or subgroup	Leflunomide events	Leflunomide total	Methotrexate events	Methotrexate total	Weight	Risk ratio M-H, fixed, 95% CI
1.1.1 ACR50 – after 4 months of treatment						
Kraan et al.[28]	3	7	2	8	100%	1.71 [0.39–7.48]
subtotal (95% CI)		**7**		**8**	**100%**	**1.71 [0.39–7.48]**
total events	3		2			
heterogeneity: not applicable						
test for overall effect: Z = 0.72 (*P* = 0.47)						
1.1.2 ACR50 – after 1 year of treatment						
Kraan et al.[28]	5	6	5	7	9.5	1.17 [0.65–2.10]
Strand et al.[25]	65	190	44	190	90.5%	1.48 [1.07–2.05]
subtotal (95% CI)		**196**		**197**	**100%**	**1.45 [1.07–1.96]**
total events	70		49			
heterogeneity: $\chi^2 = 0.53$, df = 1 (*P* = 0.47); $I^2 = 0\%$						
test for overall effect: Z = 2.40 (*P* = 0.02)						
1.1.3 ACR50 – after 2 years of treatment						
Strand et al.[28]	65	190	53	190	100%	1.23 [0.91–1.66]
subtotal (95% CI)		**190**		**190**		**1.23 [0.91–1.66]**
total events	65		53			
heterogeneity: not applicable						
test for overall effect: Z = 1.33 (*P* = 0.19)						

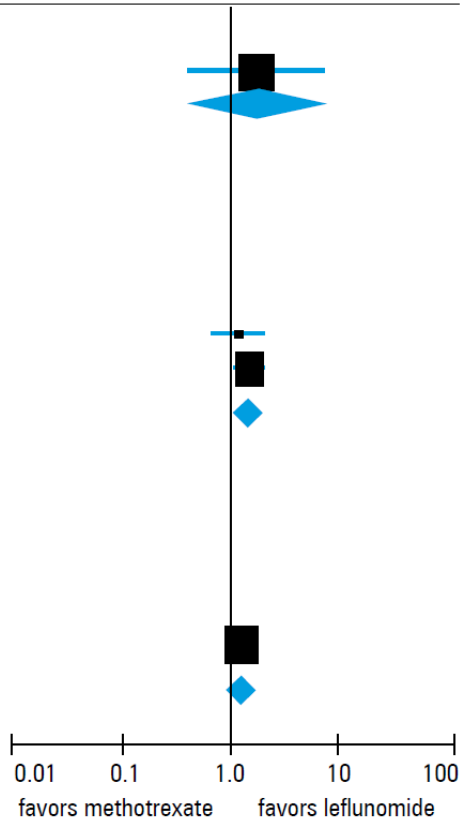


TABLE 3 Efficacy of leflunomide vs. methotrexate: summary of a meta-analysis

Endpoint	Number of trials	Number of patients	RR (95% CI)	Heterogeneity I^2
percentage of patients with ACR20 response				
– after 12–16 weeks	3[26,28,29]	558	1.04 (0.91–1.18)	0
– after 1 year	3[25,26,28]	1377	0.98 (0.73–1.32)	82.6
– after 2 years	2[25,26]	799	1.01 (0.77–1.32)	85.5
percentage of patients with ACR50 response				
– after 12–16 weeks	1[28]	15	1.71 (0.39–7.48)	–
– after 1 year	2[25,28]	393	1.45 (1.07–1.96)	0
– after 2 years	1[25]	380	1.23 (0.91–1.66)	–
percentage of patients with ACR70 response				
– after 1 year	1[25]	380	2.00 (1.20–3.34)	–
– after 2 years	1[25]	380	1.39 (0.85–2.29)	–
Endpoint	**Number of trials**	**Number of patients**	**WMD (95% CI)**	**Heterogeneity I^2**
reduction of tender joint count				
– after 12–16 weeks	2[27,29]	543	–1.42 (–3.96 to 1.12)	36.2
– after 1 year	2[25,26]	1346	0.21 (–2.24 to 2.66)	87.2
– after 2 years	2[25,26]	770	–0.16 (–1.87 to 1.54)	48.5
reduction of swollen joint count				
– after 12–16 weeks	2[27,29]	543	–0.40 (–1.17 to 0.38)	0
– after 1 year	2[25,26]	1346	0.99 (–1.46 to 3.44)	90.1
– after 2 years	2[25,26]	770	0.48 (–1.17 to 2.12)	57.8
patient's assessment of RA activity				
– after 12–16 weeks	2[27,29]	543	–0.23 (–0.72 to 0.27)	49.7
– after 1 year	2[25,26]	1346	0.03 (–1.15 to 1.20)	92.7
– after 2 years	2[25,26]	770	–0.30 (–1.37 to 0.78)	85.3
doctor's assessment of RA activity				
– after 12–16 weeks	2[27,29]	543	–0.35 (–0.67 to –0.02)	10.3
– after 1 year	2[25,26]	1346	0.13 (–0.84 to 1.11)	90.0
– after 2 years	2[25,26]	770	–0.01 (–1.28 to 1.26)	90.6
reduction in ESR				
– after 12–16 weeks	2[27,29]	543	1.60 (–6.42 to 9.62)	46.7
– after 1 year	2[25,26]	910	7.05 (–6.28 to 20.37)	95.0
– after 2 years	2[25,26]	747	7.51 (–3.74 to 18.76)	86.6
reduction in CRP levels				
– after 12–16 weeks	2[27,29]	543	–0.44 (–0.78 to –0.09)	0
– after 1 year	2[25,26]	907	0.03 (–0.37 to 0.44)	57.8
– after 2 years	2[25,26]	744	0.16 (–0.51 to 0.84)	28.3
patient's assessment of pain				
– after 12–16 weeks	2[27,29]	543	–0.38 (–0.74 to –0.01)	0
– after 1 year	2[25,26]	932	0.16 (–1.10 to 1.43)	91.9
– after 2 years	2[25,26]	769	–0.18 (–1.52 to 1.16)	89.5
duration of morning stiffness				
– after 12–16 weeks	2[27,29]	543	–16.59 (–43.99 to 10.80)	0
– after 1 year	2[25,26]	759	0.75 (–15.30 to 16.79)	66.8
– after 2 years	2[25,26]	759	8.28 (–8.72 to 25.28)	63.0
quality of life (HAQ) questionnaire				
– after 1 year	1[26]	530	0.06 (–0.02 to 0.14)	–
– after 2 years	1[26]	530	0.05 (–0.04 to 0.14)	–
quality of life (modified HAQ)				
– after 1 year	1[25]	362	–0.10 (–0.20 to 0.00)	–
– after 2 years	1[25]	199	–0.15 (–0.29 to –0.01)	–
progression of radiographic changes				
– after 1 year	2[25,26]	893	–0.03 (–0.85 to 0.78)	40.7
– after 2 years	1[25]	137	0.40 (–0.94 to 1.74)	–

Leflunomid vs. Sulfasalazin:
Es zeigte sich teilweise ein stat. signifikanter Vorteil unter Sulfasalazin hinsichtlich der Endpunkte: Reduktion der Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) (nach einem halben Jahr); während Leflunomid stat. signifikant überlegen war hinsichtlich des ACR20 Ansprechen (nach 2 Jahren Krankheitsdauer) und ACR50 Ansprechen (nach 2 Jahren

Behandlung), der Lebensqualität (gemessen anhand des HAQ; nach einem halben Jahr und nach 2 Jahren) und der CRP Level Reduktion (nach einem halben Jahr, einem Jahr und 2 Jahren).

TABLE 4 Efficacy of leflunomide vs. sulfasalazine: summary of the trial by Smolen et al.[24] and supporting publication – Scott et al.[35]

Endpoint	Number of patients	RR (95% CI)
percentage of patients with ACR20 response		
– after 0.5 year of treatment	262	0.99 (0.80–1.23)
– after 1 year of treatment	152	0.97 (0.78–1.20)
– after 2 years of treatment	117	1.37 (1.07–1.75)
percentage of patients with ACR50 response		
– after 0.5 year of treatment	262	0.98 (0.64–1.51)
– after 1 year of treatment	152	1.08 (0.74–1.59)
– after 2 years of treatment	117	2.10 (1.25–3.53)
percentage of patients with ACR70 response		
– after 0.5 year of treatment	262	1.52 (0.64–3.60)
– after 1 year of treatment	152	0.88 (0.44–1.75)
– after 2 years of treatment	117	1.43 (0.70–2.91)
Endpoint	**Number of patients**	**WMD (95% CI)**
reduction of tender joint count	262	–1.60 (–3.44 to 0.24)
reduction of swollen joint count	262	–13.40 (–14.89 to –11.91)
patient's assessment of RA activity	262	0.00 (–0.25 to 0.25)
doctor's assessment of RA activity	262	–0.10 (–0.32 to 0.12)
reduction in ESR		
– after 0.5 year of treatment	261	9.20 (3.47 to 14.93)
– after 1 year of treatment	150	8.10 (–0.13 to 16.33)
– after 2 years of treatment	114	–1.10 (–11.03 to 8.83)
reduction in CRP levels		
– after 0.5 year of treatment	260	–1.20 (–1.98 to –0.42)
– after 1 year of treatment	150	–1.10 (–2.17 to –0.03)
– after 2 years of treatment	111	–1.40 (–2.77 to –0.03)
patient's assessment of pain		
– after 0.5 year of treatment	262	–7.50 (–14.21 to –0.79)
– after 1 year of treatment	151	–11.40 (–20.35 to –2.45)
– after 2 years of treatment	117	–15.10 (–25.16 to –5.04)
duration of morning stiffness		
– after 0.5 year of treatment	262	–51.00 (–101.73 to –0.27)
– after 1 year of treatment	152	–76.00 (–135.49 to –16.51)
– after 2 years of treatment	165	–50.00 (–87.72 to –12.28)
quality of life (HAQ)		
– after 0.5 year of treatment	229	–0.21 (–0.34 to –0.08)
– after 1 year of treatment	128	–0.17 (–0.34 to 0.00)
– after 2 years of treatment	96	–0.29 (–0.49 to –0.09)
progression of radiographic changes		
– after 0.5 year of treatment	168	0.00 (–0.01 to 0.01)
– after 1 year of treatment	113	0.00 (–0.01 to 0.01)
– after 2 years of treatment	55	–0.04 (–0.19 to 0.11)

Sicherheit:

- **Leflunomid vs. MTX:**
  Verglichen mit MTX zeigte sich ein höheres Risiko unter Leflunomid hinsichtlich: Pruritus, Hypertension, Durchfall und Alopezie. Allerdings war das Risiko auf Schleimhautulzerationen und erhöhten Leberwerten geringer unter Leflunomide.
- **Leflunomid vs. Sulfasalazin:**
  Höheres Risiko bei Rückenschmerzen und Durchfall unter Leflunomid verglichen mit Sulfasalazin.

TABLE 5 Summary of safety meta-analysis (only statistically significant comparisons showed)

Adverse event	Number of trials	Number of patients	RR (95% CI)	Heterogeneity *P*
leflunomide vs. placebo				
alopecia	3[23-25]	832	5.79 (2.09–16.08)	0
elevation of liver enzymes	2[23-25]	607	3.36 (1.71–6.63)	0
withdrawal due to adverse events	3[23-25]	832	2.69 (1.64–4.41)	0
diarrhea	2[24,25]	525	2,21 (1.48–3.32)	0
allergic reactions	1[25]	300	1.68 (1.01–2.79)	–
leflunomide vs. methotrexate				
pruritus	2[26,29]	1503	3.40 (1.72–6.74)	0
hypertension	2[25,26]	1363	2.75 (1.76–4.29)	0
diarrhea	3[25,26,29]	1867	2.01 (1.60–2.54)	0
alopecia	3[25,26,29]	1867	1.62 (1.21–2.17)	0
mouth ulceration	2[25,26]	1363	0.61 (0.38–0.96)	0
elevation of liver enzymes >3 × ULN	1[26]	999	0.26 (0.18–0.37)	–
leflunomide vs. sulfasalazine				
back pain	1[24]	266	3.67 (1.05–12.85)	–
diarrhea	1[24]	266	1.92 (1.00–3.69)	–

Abbreviations: UNL – upper normal limit, others – see TABLE 1

4. Fazit der Autoren:

There were no significant differences between the effects of treatment with leflunomide and methotrexate or sulfasalazine, but leflunomide monotherapy proved more effective than placebo in relieving symptoms and signs of RA.

5. Hinweise der FB Med

- Fazit weicht teilweise von der Ergebnisdarstellung ab
- Nur zwei Studien bei ACR50 gepoolt
- Dargestellte Ergebnisse (gepoolten ES) resultieren aus sehr wenigen Primärstudien

Aaltonen KJ et al., 2012 [1]. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid

1. Fragestellung

The aim of our study is to estimate the efficacy and the safety of TNF blockers in the treatment of RA and indirectly compare all five currently available blockers by combining the results from included RCTs.

2. Methodik

Systematischer Review/ Metaanalyse von RCT

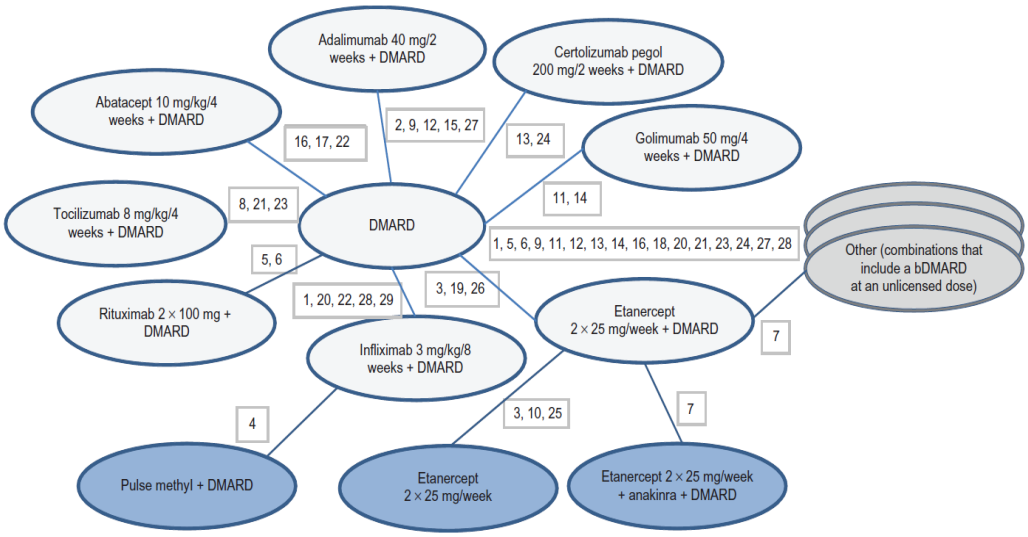
Population: Erwachsene mit RA

***Interventionen / Kontrolle*:** TNF-blockers vs. placebo, with or without concomitant MTX

Endpunkte: Efficacy data included ACR 20%, 50% and 70% improvements; safety

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 06/2010
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 26 (n = 9862)

Arthritis.	***Qualitätsbewertung der Studien:*** Cochrane Risk of Bias
	3. Ergebnisse • Most Studies with an unclear risk of bias • Studienpopulationen: sowohl MTX-naïve als auch MTX erfahrene Patienten ***Wirksamkeit*** Kombination therapy • Kombination (TNFi + MTX) signifikant besser als MTX Monotherapie bzgl. ACR20, ACR50, ACR70 zu verschiedenen Zeitpunkten (3, 6, 12 Monate) • In a subanalysis of trials with patients who had <u>previously used MTX,</u> the results were similar. In comparison to MTX, golimumab combination therapy was still inferior in ACR 20 efficacy at 6 months to certolizumab combination therapy, with risk ratios of 2.14 (1.59–2.89) and 5.08 (3.46–7.48), respectively. • At six months patients <u>previously naive to MTX</u> are statistically significantly less likely to reach either ACR 20, 50 or 70 treatment responses compared to patients who had already been previously treated with MTX. Monotherapy • Monotherapie mit TNF-Blockern tendenziell besser als MTX-Monotherapie, aber Ergebnisse nicht statistisch signifikant., • Stratifying RTCs by previous exposure to MTX does not show any statistically significant differences in the treatment response to TNF-blocker monotherapy between these two groups ***Sicherheit***: • TNF-Blocker + MTX vs. MTX – mehr Nebenwirkungen bei Kombi-nationstherapie bzgl. Therapieabbruch und Infusions-/Injektions-Reaktionen • TNF-Blocker vs. MTX: mehr Nebenwirkungen bei TNF-Blocker bei Infusions-/Injektions-Reaktionen
	4. Fazit der Autoren: No single substance clearly rose above others in efficacy, but the results of the safety analyses suggest that etanercept might be the safest alternative. Interestingly, MTX performs nearly identically considering both efficacy and safety aspects with a margin of costs. **5. Hinweise der FB Med** • Schweregrad der Erkrankung spielte keine Rolle bei der Auswertung der Primärstudien
Orme ME et al., 2012 [34]. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic	**1. Fragestellung** Wirksamkeit von EU licensed-dose Biologica-Kombinationen bei RA Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein oder mehrere DMARDs
	2. Methodik SR/Metaanalyse/indirekter Vergleich (nach Bucher) von RCTs ***Population:*** Adult patients meeting the ACR classification criteria for RA, previously treated with MTX or other DMARD, <=15% of patients previously treated with TNF-α inhibitors ***Intervention*** Any bDMARD licensed in the EU Studies needed to include at least one treatment arm of bDMARD in combination with a DMARD or as a monotherapy ***Komparator*** (combination analysis) or placebo (monotherapy analysis)

drug-experienced patients with rheumatoid arthritis	***Endpunkte***: ACR 20/50/70 response rates Outcome reported between 12 and 30 weeks of follow-up ***Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):*** Bis 05/2010 ***Anzahl* eingeschlossene Studien/Patienten *(Gesamt):*** Einschluss von 37 Studien (23 nur Kombi-Therapie, 8 nur Monotherapie, 6 beides) ***Qualitätsbewertung der Studien:*** Risk of bias was assessed using criteria set out in the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines manual. For studies included in the meta-analysis, a formal assessment of publication bias was conducted via funnel plots with Egger's linear regression test of asymmetry.
	3. Ergebnisdarstellung: *Study characteristics/ quality of studies* • patients had active RA in spite of prior treatment with a DMARD; (moderate to severe disease) • in most trials, the patient population was anti-TNFα inhibitor-naïve • The definition of "active RA" was inconsistent across studies • The risk of bias, as assessed by NICE criteria, was considered low for the majority of included studies. For five studies, the risk of bias was unclear, due to incomplete reporting. Only the study by van Riel et al47 was considered to have a high risk of bias, as there was no concealment of treatment allocation (and several other parameters were unclear). Netzwerk-Meta-analyse zur Kombinationstherapie:  **Figure 2** Network diagram for ACR20/50/70 outcomes for bDMARD combination therapies. **Notes: 1,** Abe 2006; 2, Chen 2009; 3, Combe 2006; 4, Durez 2004; 5, Edwards 2004; 6, Emery 2010 (SERENE); 7, Genovese 2004; 8, Genovese 2008 (TOWARD); 9, Huang 2009; 10, Kameda 2010 (JESMR); 11, Kay 2008; 12, Keystone 2004 (DE019); 13, Keystone 2008 (RAPID 1); 14, Keystone 2009 (GO-FORWARD); 15, Kim 2007; 16, Kremer 2003; 17, Kremer 2006 (AIM); 18, Kremer 2010; 19, Lan 2004; 20, Maini 1999 (ATTRACT); 21, Maini 2006 (CHARISMA); 22, Schiff 2008 (ATTEST); 23, Smolen 2008 (OPTION); 24, Smolen 2009a (RAPID 2); 25, van Riel 2006 (ADORE); 26, Weinblatt 1999; 27, Weinblatt 2003 (ARMADA); 28, Westhovens 2006b (START); 29, Zhang 2006. DMARD 25 arms, 3039 patients; abatacept 10 mg/kg/4 weeks + DMARD 3 arms, 704 patients; adalimumab 40 mg/2 weeks + DMARD 5 arms, 495 patients; certolizumab pegol 200 mg/2 weeks + DMARD 2 arms, 639 patients; etanercept 2 × 25 mg/week + DMARD 6 arms, 500 patients; golimumab 50 mg/4 weeks + DMARD 2 arms, 124 patients; infliximab 3 mg/kg/8 weeks + DMARD 6 arms, 760 patients; rituximab 2 × 1000 mg + DMARD 2 arms, 212 patients; tocilizumab 8 mg/kg/4 weeks + DMARD 3 arms, 1058 patients. Netzwerk-Meta-Analyse zur Monotherapie

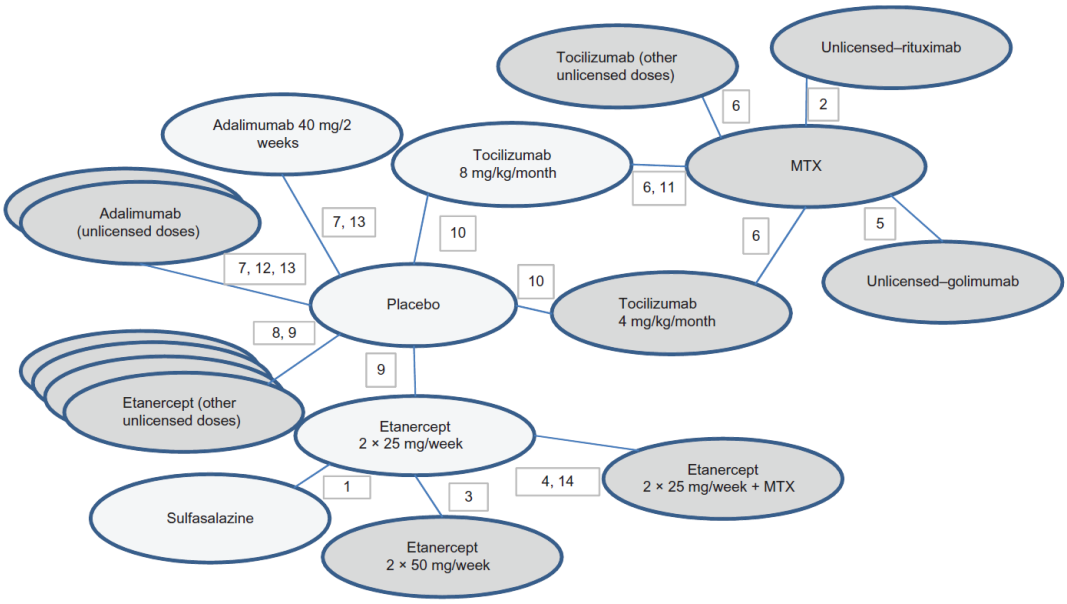


Figure 6 Network diagram for ACR20/50/70 outcomes for bDMARD monotherapy.
Notes: 1, Combe 2006; 2, Edwards 2004; 3, Johnsen 2006; 4, Kameda 2010 (JESMR); 5, Keystone 2009 (GO-FORWARD); 6, Maini 2006 (CHARISMA); 7, Miyasaka 2008 (Change); 8, Moreland 1997; 9, Moreland 1999; 10, Nishimoto 2004 (STREAM); 11, Nishimoto 2009 (SATORI); 12, van de Putte 2003; 13, van de Putte 2004; 14, van Riel 2006 (ADORE). Placebo 6 arms, 444 patients; MTX 4 arms, 488 patients; etanercept 2 × 25 mg/week, 5 arms, 441 patients; tocilizumab 8 mg/kg/4 weeks, 3 arms, 168 patients; adalimumab 40 mg/2 weeks, 2 arms, 204 patients; sulfasalazine 1 arm, 50 patients.

- Results
  - Kombination aus bDMARD + DMARD signifikant besser bzgl. ACR20/50/70 als DMARD allein (außer Rituximab bei ACR70)
  - Etanercept Kombination signifikant besser als Adalimumab, Infliximab, Abatacept Kombinationen bzgl. ACR20/50/70
  - keine signifikanten Unterschiede zwischen Etanercept-Kombination und Certolizumab pergol oder Tocilizumab-Kombinationen
  - Monotherapie mit Etanercept signifikant besser als Sulfasalazin bzgl. ACR 20/50/70

Table 6 American College of Rheumatology (ACR) criteria scores of 20, 50, and 70 network meta-analysis base case results for combination treatments in DMARD-experienced patients: licensed ETN combination versus other licensed biologic DMARD combination

Treatment	Control	Fixed effects OR v control (95% CrI)	Random effects OR v control (95% CrI)
ACR 20			
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	ABA 10 mg/kg/4 weeks + DMARD	2.715 (1.521, 4.956)‡	2.858 (1.306, 6.815)‡
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	ADA 40 mg/2 weeks + DMARD	2.53 (1.405, 4.742)‡	2.72 (1.235, 6.357)‡
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	CZP 200 mg/2 weeks + DMARD	0.836 (0.437, 1.613)	0.846 (0.341, 2.173)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	GOL 50 mg/4 weeks + DMARD	2.546 (1.235, 5.249)‡	2.759 (1.066, 7.88)‡
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	INF 3 mg/kg/8 weeks + DMARD	2.651 (1.509, 4.791)‡	2.786 (1.299, 6.301)‡
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	RTX 2 × 1000 mg + DMARD	2.48 (1.278, 4.958)‡	2.521 (0.966, 6.711)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	TOC 8 mg/kg/4 weeks + DMARD	1.987 (1.115, 3.602)‡	2.121 (0.959, 5.107)
ACR 50			
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	ABA 10 mg/kg/4 weeks + DMARD	2.871 (1.395, 6.523)‡	3.07 (1.161, 8.969)‡
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	ADA 40 mg/2 weeks + DMARD	2.625 (1.249, 6.101)‡	2.882 (1.082, 8.347)‡
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	CZP 200 mg/2 weeks + DMARD	1.144 (0.492, 2.847)‡	1.143 (0.358, 3.715)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	GOL 50 mg/4 weeks + DMARD	2.264 (0.924, 5.999)‡	2.277 (0.672, 7.943)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	INF 3 mg/kg/8 weeks + DMARD	2.896 (1.426, 6.583)‡	3.098 (1.186, 8.671)‡
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	RTX 2 × 1000 mg + DMARD	2.662 (1.109, 6.817)‡	2.714 (0.826, 9.174)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	TOC 8 mg/kg/4 weeks + DMARD	1.759 (0.849, 4.018)	2.068 (0.766, 6.284)
ACR 70†			
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	ABA 10 mg/kg/4 weeks + DMARD	5.405 (1.348, 39.22)‡	5.278 (1.016, 46.3)‡
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	ADA 40 mg/2 weeks + DMARD	4.826 (1.171, 34.53)‡	5.45 (1.07, 45.914)‡
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	CZP 200 mg/2 weeks + DMARD	1.661 (0.329, 13.06)	1.636 (0.244, 14.84)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	GOL 50 mg/4 weeks + DMARD	4.055 (0.796, 31.279)	4.312 (0.604, 48.757)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	INF 3 mg/kg/8 weeks + DMARD	5.395 (1.358, 38.16)‡	5.642 (1.126, 48.13)‡
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	RTX 2 × 1000 mg + DMARD	7.924 (1.686, 59.453)‡	8.058 (1.225, 78.37)‡
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	TOC 8 mg/kg/4 weeks + DMARD	2.385 (0.593, 16.28)	2.766 (0.535, 25.2)

Notes: †ACR 70 data with continuity correction; ‡licensed ETN combination has significantly higher odds of ACR outcome compared to other licensed biologic DMARD combination (based on the 95% CrI).
Abbreviations: ABA, abatacept; ADA, adalimumab; ANA, anakinra; CrI, credible interval (Bayesian probability interval); CZP, certolizumab pegol; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug (MTX or SUL); ETN, etanercept; exp, experienced; GOL, golimumab; INF, infliximab; MTX, methotrexate; OR, odds ratio; RTX, rituximab; SUL, sulfasalazine; TOC, tocilizumab.

4. Fazit der Autoren:
Licensed bDMARDs are efficacious in patients with an inadequate response to conventional therapy, but TNF-α inhibitor combination therapies are not equally effective.

5. Hinweise der FB Med
- Schweregrad der Erkrankung spielte keine Rolle bei der Auswertung der Primärstudien.

Lee YH et al., 2011 [23]. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

1. Fragestellung
The aims of this study were to assess the efficacy and safety of rituximab in patients with active RA.

2. Methodik

Population: patients with active RA; intolerant or resistant to DMARD or TNF-blocker

Interventionen: Rituximab + MTX
Kontrolle: placebo + MTX
Endpunkte: ACR 20, 50, 70 – Ansprechrate

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 12/2009

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n = 938 Pat.)

Qualitätsbewertung der Studien: assessment of concealment of treatment allocation, blinding, and adequacy of analyses

3. Ergebnisdarstellung

Studiencharakteristika:

Table 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Study	Country	Study design (name)	Patient number (intention to treat)	RF positivity (%)	Subjects	Treatments (numbers)	Follow-up period	ACR20, 50, 70 (%)
A								
Cohen et al. [11]	UK	RCT (REFLEX)	517 (499)	79	Active RA inadequate response or intolerant to anti-TNF	Rituximab +MTX (298) versus placebo + MTX (201)	24 weeks	51, 27, 12 versus 18, 5, 1
Emery et al. [12]	UK	RCT (DANCER)	341 (244)	82	Active RA, failure to DMARDs, biologic response modifiers	Rituximab +MTX (122) versus placebo + MTX (122)	24 weeks	54, 34, 20 versus 28, 13, 5
Edwards et al. [13]	UK	RCT	80 (80)	100	Active RA despite current MTX	Rituximab + MTX (40) versus placebo + MTX (40)	48 weeks	65, 35, 15 versus 20, 5, 0

Study	Concealment of allocation	Placebo control	Patient blinding	Intention-to-treat analysis	Patients randomly assigned	Duration of follow-up
B						
Cohen et al. [11]	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	24 weeks
Emery et al. [12]	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	24 weeks
Edwards et al. [13]	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	48 weeks

RF rheumatoid factor, *RCT* randomized controlled trial, *REFLEX* randomized evaluation of long-term efficacy of rituximab, *DANCER* dose-ranging assessment international clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis, *TNF* tumor necrosis factor, *DMARD* disease modifying anti-rheumatic drug, *RA* rheumatoid arthritis, *MTX* methotrexate, *ACR20, 50, and 70* American College of Rheumatology 20, 50, and 70% response rates

- ACR20, ACR50, and ACR70 response rates were significantly higher for rituximab plus MTX-treated patients than for MTX plus placebo-treated patients (ACR50; RR 3.648, 95% CI 2.478–5.369)
- Regarding safety, rituximab was not found to be associated with any increase in AEs. Furthermore, no significant difference was observed between rituximab plus MTX and MTX plus placebo controls with respect to the proportions of patients that experienced at least one SAE.

4. Fazit der Autoren:

A single course of rituximab with concomitant MTX therapy was found to be effective in DMARD or TNF-blocker-resistant or intolerant patients with active RA.

5. Hinweise der FB Med

- Schweregrad der Erkrankung spielte keine Rolle bei der Auswertung der Primärstudien.
- nur 3 Primärstudien eingeschlossen
- keine Langzeitstudien

	• beträchtliche qualitative und hohe quantitative Heterogenität zwischen den Primärstudien
Jansen JP et al., 2014 [19]. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – a systematic review and network meta-analysis.	**1. Fragestellung** To compare biologics as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX) in terms of patient reported outcomes (PROs) in RA patients with an inadequate response to conventional DMARDs (DMARD-IR).
	2. Methodik ***Population:*** DMARD-IR RA patients ***Intervention:*** Tocilizumab, TNF-blockers, abatacept, and anakinra in their usual dose, alone and in combination with conventional DMARDs. Rituximab was not considered because its label is restricted to TNF-IR patients. Tofacitinib was not included because it was not approved at the time of this study ***Kontrolle:*** Placebo or one of the regimes described under interventions. Comparisons of different dosages of the same intervention only, or comparison of the same interventions with different background treatments were excluded ***Endpunkte:*** HAQ-DI, Pain, PGA, SF36, and fatigue ***Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):*** Systematische Literaturrecherche bis 2012 ***Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt):*** A total of 26 full text reports corresponding to 20 different RCTs. ***Qualität der Studien:*** Most of the trials were multi-centred and included patients predominantly from Europe and North America. The RCTs were generally considered to be good quality (Jadad score range 3–5).
	3. Ergebnisdarstellung <u>In general:</u> To synthesize the results of the included studies, Bayesian network meta-analysis models were used! → Ergebnisse basieren auf indirekter Evidenz! For the analysis we grouped the different aTNFs because previous analysis demonstrated that the different aTNFs are exchangeable **Monotherapy:** • Tocilizumab monotherapy showed greater improvements in pain (−11.1; 95% CrI −21.3, −0.1) than aTNF as monotherapy, and can be expected to be more efficacious in terms of PGA as well (−10.3, 95% CrI −20.4, 0.8; probability better = 97%). • Tocilizumab was at least as efficacious as aTNF agents in HAQ-DI improvements (−0.16; 95% CrI −0.37, 0.05; probability better = 94%) • Given the available studies, no comparison of SF36 for the biologics as monotherapy was possible. **Treatment in combination with methotrexate:** • aTNF (−17.9, −19.1), abatacept (−23.0, −13.6) and tocilizumab (−16.0, −15.1) in combination with MTX showed comparable reductions in pain and PGA relative to MTX in this DMARD-IR population. • These improvements over MTX are expected to be greater than the MCID. The reduction in pain and PGA with anakinra (−7.3, −8.7) was smaller.

	• Regarding HAQ-DI, the greatest improvements over MTX can be expected with aTNF (−0.30) and tocilizumab (−0.27), both clinically meaningful, followed by abatacept (−0.21) and anakinra (−0.11). Improvements in physical health according to the SF36-PCS with abatacept, aTNF and tocilizumab were comparable. **Comparison of monotherapy and treatment in combination with methotrexate:** • There is a 93% and 96% probability that aTNF in combination with MTX results in a greater reduction in pain (−12.4) and PGA (−16.1) than aTNF as monotherapy. These differences are expected to be greater than the MCID. • For HAQ-DI there is a 92% chance that aTNF with MTX is more efficacious than aTNF as monotherapy (−0.21). For tocilizumab however, the improvement in pain, PGA, and HAQ-DI with and without MTX was comparable at 24 weeks. • Efficacy of anakinra + MTX was much smaller as compared to other biologics. • The greatest improvements in HAQ-DI relative to MTX were observed with aTNF + MTX (−0.30 (−0.37, −0.22)) and tocilizumab + MTX (−0.27 (−0.42, −0.12)), followed by abatacept + MTX (−0.21 (−0.37, −0.05)) and anakinra + MTX (−0.11 (−0.26, 0.05)). • There is a >90% probability that aTNF +MTX results in a greater improvement in pain (−12.4), PGA (−16.1) and HAQ-DI (−0.21) than aTNF as monotherapy. • Efficacy of tocilizumab + MTX showed comparable improvements in PROs as tocilizumab monotherapy.
	4. Fazit der Autoren: Based on a network meta-analysis involving indirect comparison of trial findings, the following observations were made for DMARD-IR patients. In monotherapy, tocilizumab was associated with a greater improvement in pain and self-reported disease activity than aTNF, and was at least as efficacious regarding functional ability. The improvements in PROs with aTNF, abatacept and tocilizumab in combination with MTX were comparable. Improvements in PROs with tocilizumab as monotherapy were similar to that of tocilizumab +MTX, whereas aTNF as monotherapy was likely to be less efficacious than aTNF + MTX.
Scott DL et al., 2014 [38]. Randomised controlled trial of Tumour necrosis factor inhibitors Against Combination Intensive Therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: the TACIT trial	**1. Fragestellung** (HTA programme) We assessed whether or not combination DMARDs (cDMARDs) give equivalent clinical benefits at lower costs in RA patients eligible for TNFis. • We assessed whether or not RA patients eligible to receive TNFis achieve similar outcomes with cDMARDs in a head-to-head trial that compared both approaches [Tumour necrosis factor inhibitors Against Combination Intensive Therapy (TACIT)]. • We also systematically reviewed published trials that assessed the efficacy of cDMARDs, TNFis with methotrexate and both approaches in patients with active RA.
	2. Methodik des SR ***Population:*** Early and established RA patients • *Early RA:* disease duration was < 3 years • *Established RA:* patients were treatment resistant to at least one previous DMARD given for at least 3 months ***Intervention:*** • *Early RA:* one or other or both of cDMARDs and TNFi/MTX • *Established RA*: one or other or both of cDMARDs and TNFi/MTX; when more than one dosage of TNFi was used the treatment arm that mirrored clinical practice the closest was chosen

and associated systematic reviews.	***Komparator:*** DMARD monotherapy ***Endpunkte:*** American College of Rheumatology responses, withdrawals (for inefficacy), diability (HAQ score) ***Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):*** Ovid MEDLINE and EMBASE were searched from 1946 to 2013. ***Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt):*** 32 für early RA; 19 für established RA ***Qualität der Studien:*** Risk of Bias of Individual Studies in Systematic Reviews of Health Care Interventions. Methods Guide for Comparative Effectiveness Review. (AHRQ Publication) Heterogeneity: The cDMARD trials showed no evidence of heterogeneity in ACR20–70 scores. In contrast, the TNFi trials showed significant heterogeneity in ACR20 scores ($p < 0.00001$) and ACR50 scores ($p < 0.0002$) and borderline heterogeneity in ACR70 scores ($p = 0.06$).
	3. Ergebnisdarstellung **SR of early RA** • 19 trials compared cDMARDs with methotrexate • 10 trials compared TNFis/methotrexate with methotrexate monotherapy • 3 trials compared cDMARDs with TNFis/methotrexate *American College of Rheumatology responses and withdrawals for inefficacy* Indirect comparisons showed that in trials of DMARD combinations more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 1.76–2.81) and less patients withdrew because of inefficacy with combination therapy (OR 0.47, 95% CI 0.34 to 0.64). In trials of TNFi/methotrexate combinations more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 1.88–2.22) and fewer patients withdrew because of inefficacy with combination therapy (OR 0.44, 95% CI 0.22 to 0.85). Sensitivity analysis of trials using only methotrexate monotherapy showed similar results. Direct comparisons showed that there were no differences between DMARD combinations and TNFi/methotrexate with regard to ACR20 outcomes or patient withdrawals because of inefficacy. However, fewer patients achieved ACR50 and ACR70 responses using cDMARDs than using TNFi/methotrexate (ORs 0.54 and 0.53 respectively). Overall, there were small differences in favour of TNFi/methotrexate compared with cDMARDs at most time points but these were not always significant. There were also marked differences in response rates in the different trials. *Disability* In the indirect comparisons there were greater improvements in HAQ scores with both combination regimens when compared with DMARD monotherapy (OR −0.15, 95% CI −0.23 to −0.07) or methotrexate monotherapy (OR −0.17, 95% CI −0.33 to −0.01). No RCTs that made a direct comparison between cDMARDs and TNFi/methotrexate reported HAQ outcomes. *Toxicity* Indirect comparisons showed that more patients withdrew with DMARD combinations because of toxicity than with DMARD monotherapy (OR 1.50, 95% CI 1.11 to 2.03) or

	with methotrexate monotherapy (OR 2.69, 95% CI 1.49 to 4.83). There were no differences between TNFi/methotrexate and methotrexate monotherapy in terms of withdrawals because of toxicity. The direct comparisons showed no differences in patient withdrawal because of toxicity **<u>SR of established RA:</u>** • 10 trials compared cDMARDs with DMARD monotherapy, of which six used methotrexate monotherapy as the control arm, • Eight trials compared TNFi/methotrexate with methotrexate monotherapy,with one involving infliximab, two etanercept, one adalimumab, two golimumab and two certolizumab pegol. • one trial made a direct comparison between methotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine and etanercept/methotrexate. <u>Wirksamkeit</u> *American College of Rheumatology responses and withdrawals for inefficacy* • In trials of DMARD combinations more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 2.75–5.07). • More patients withdrew with combination therapy (OR 1.51, 95% CI 1.02 to 2.25). • Sensitivity analysis of RCTs that included a methotrexate monotherapy arm showed that more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 3.55–4.74) but few patients withdrew because of inefficacy (OR 0.34, 95% CI 0.20 to 0.59). • In trials of TNFi/methotrexate combinations more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 5.32–8.13) • Fewer patients withdrew because of inefficacy with combination therapy (OR 0.12, 95% CI 0.06 to 0.25). • The trial comparing triple DMARD therapy with etanercept/MTX237 showed no statistical difference between groups in ACR20 (57% vs. 66%), ACR50 (35% vs. 43%) and ACR70 (18% vs. 26%). This study did not report patient withdrawals for inefficacy. *Disability* • Five randomised trials of cDMARDs reported change in HAQ scores • Only three of these trials reported both mean changes and SDs for these changes. • A combined analysis of these three trials' HAQ scores showed that, overall, there were greater improvements with cDMARDs than with DMARD monotherapy (WMD −0.19, 95% CI −0.27 to −0.10). • Only one of these RCTs used methotrexate as the monotherapy this trial also showed greater improvement with cDMARDs (WMD −0.30, 95% CI −0.42 to −0.18). • For TNFi/methotrexate combinations five trials reported change in HAQ scores • In all of these trials there was an improvement in HAQ score in the combination arm. • One trial reported mean (SD) change in HAQ score (WMD −0.35, 95% CI −0.56 to −0.14). • The trial that made a direct comparison between methotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine and etanercept/methotrexate reported mean HAQ scores at 48 weeks. • There was no difference in HAQ scores between triple DMARD therapy (0.93 ± 0.85) and etanercept/methotrexate (0.83 ± 0.81). <u>Sicherheit</u>:

	• For cDMARDs, all 10 trials reported patient withdrawals because of toxicity. • The overall OR for withdrawal with combination therapy was 1.51 (95% CI 1.02 to 2.25). Seven of these studies used methotrexate as the monotherapy arm; the OR for withdrawal was 1.58 (95% CI 0.97 to 2.59). • For TNFi/methotrexate combinations, eight trials reported patient withdrawals because of toxicity. • There were no significant differences between treatments, with an OR of 0.94 (95% CI 0.62 to 1.41). • The direct comparison trial did not report patient withdrawals because of toxicity.
	4. Fazit und Anmerkungen der Autoren Systematic reviews of published trials in both early RA and established RA show equivalence of cDMARDs with TNFis. • Only three RCTs directly compared cDMARDs with TNFi/methotrexate combinations and all of these were in early RA. Although we have relied more on indirect comparisons, these are invariably less informative than direct comparisons. • There was diversity in the range of cDMARDs used and some are not commonly used in clinical practice, for example bucillamine and doxycycline.
Schoels M et al., 2012 [37]. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis	**1. Fragestellung** Optimal treatment for RA after inadequate response (IR) to tumour necrosis factor (TNF) α inhibitors remains uncertain. Objective: To compare the efficacy and safety of biological agents after TNF α inhibitors IR.
	2. Methodik SR mit placebokontrollierten RCTs und indirektem Vergleich (Brückenkomparator: Placebo) ***Population:*** Adult RA populations with an inadequate therapeutic response to one or more TNF inhibitors ***Intervention***: a new biological treatment (combined with synthetic DMARD) ***Kontrolle:*** Placebo using synthetic DMARDs only ***Outcomes*** • Efficacy was defined as rates of ACR (20%, 50% and 70%) response, EULAR response criteria, or achieving remission (or a low disease activity state). • Safety outcomes extracted at the study level included any AEs, SAEs, serious infections and infusion- or injection-related reactions after a follow-up of ≥ 8 weeks. ***Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):*** Bis 03/2011 ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** 4 (n = 1873) ***Qualitätsbewertung der Studien:*** Jadad Scale
	3. Ergebnisdarstellung *Studiencharakeristika:*

Table 1 Patient baseline characteristics

Treatment/study, year of publication	Co-medication (DMARD)	Patient (N)	Age (years)‡	Disease duration (years)	Female (%)	HAQ-DI‡	SJC‡	TJC‡	DAS28‡	Jadad score
ABA* Genovese ATTAIN; 2005	75% MTX*	393	53.4±12.4	12.2+8.5	77.1	1.8±0.6	22.3±10.2	31.2±13.0	6.5±0.9	3
GOL Smolen GO-AFTER 50 mg; 2009	†66% MTX	461 (all) (†304)	55.0 (46.0–63.0)§	9.6 (5.6–17.2)§	74	1.6 (1.1-2.0) (all) (†1.5 (1.1–1.9))§	14.0 (9.0–25.0)§	27.0 (16.0–42.0)§	6.3 (5.6–7.2)§	4
RTX Cohen REFLEX; 2006	MTX, 16.4± 8.8 mg weekly	520	52.2±12.2	12.1±8.3	81	1.9±0.5	23.4±11.8	33.9±15.1	6.9±1.0	5
TOC Emery RADIATE 8 mg; 2008	MTX (15.7±4.4 mg)	499	53.9±12.7	12.6±9.3	84	1.7±0.6	18.9±10.9		7.0±0.9	3

*Mixed population of patients receiving MTX (75%), and patients receiving monotherapy.
†Subgroup of patients receiving a combination of GOL and MTX.
‡Numbers are mean±SD if not indicated otherwise.
§Median (IQR).
ABA, abatacept; DAS, Disease Activity Score; DMARD, disease modifying drugs; GOL, golimumab; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MTX, methotrexate; RTX, rituximab; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count; TOC, tocilizumab.

<u>Direct comparison:</u>
abatacept, golimumab, rituximab and tocilizumab vs. placebo:

- statistically significant mean ORs of 3.3-8.9 for ACR20, 5.5-10.2 for ACR50 and 4.1-13.5 for ACR70.
- Risks of AEs, SAEs and SIs vs. placebo were non-significant.

<u>Indirect pairwise comparisons</u>
Efficacy

- The four biological agents showed no significant differences in ACR50 and ACR70.
- Golimumab had a significantly lower OR (0.56-0.59) for ACR20 but significantly

fewer AEs (RD 0.13-0.18).

- Efficacy after one vs. multiple TNF inhibitors failures did not differ significantly between the different biological agents.

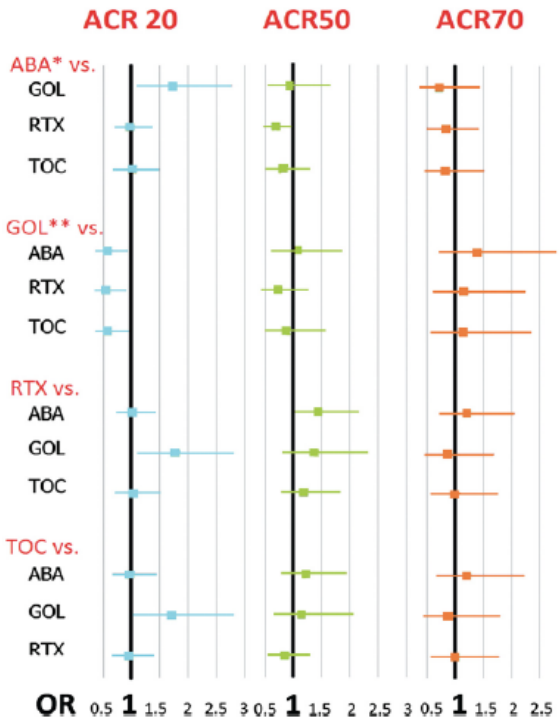


Figure 3 Efficacy in pairwise comparisons. similar success rates of abatacept (ABA), golimumab (GOL), rituximab (RTX), tocilizumab (TOC). Top to bottom: ABA is comparator versus GOL, RTX, TOC; GOL versus ABA, RTX, TOC; RTX versus ABA, GOL, TOC; TOC versus ABA, GOL, RTX. OR (95% CI) for American College of Rheumatology (ACR)20 (left column), ACR50 (middle column) and ACR70 (right column) are displayed in red. Black vertical lines indicate an OR of 1. ORs>1 (right of the black line) favour the comparator drug shown in red, ORs<1 (left of the black line) indicate poorer response rates than with the red comparator drug shown in red.

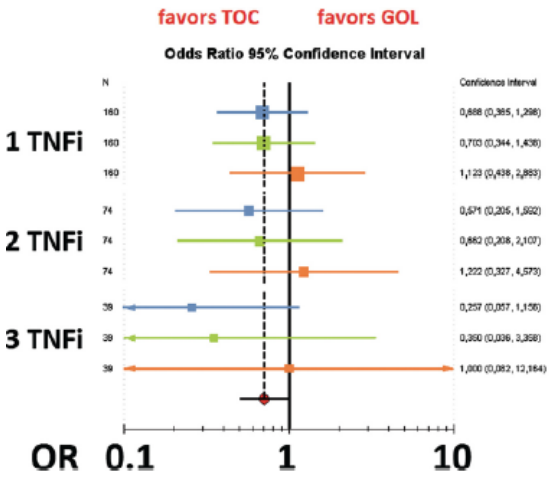


Figure 4 Efficacy after multiple tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) failures. Response rates of golimumab (GOL) and tocilizumab (TOC). American College of Rheumatology (ACR)20 (blue lines), ACR50 (green lines) and ACR70 (orange lines) of patients for whom one (top), two (middle) and three (bottom) TNFi had previously failed.

Safety

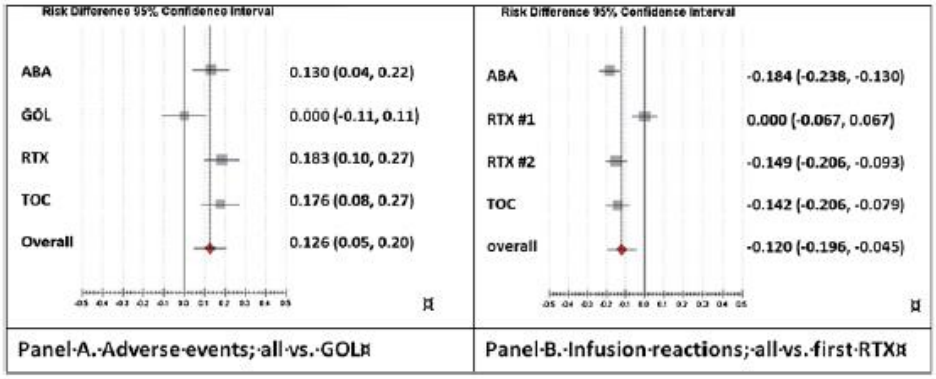


Figure 5 Drug safety. (A) Pairwise indirect comparison against golimumab (GOL): abatacept (ABA), rituximab (RTX) and tocilizumab (TOC) show higher general adverse event rates. (B) Infusion reactions within 24 h: pairwise indirect comparison against the first RTX infusion (RTX #1) shows higher risk than in TOC and ABA.

4. Fazit der Autoren:

In patients refractory to one or more TNF inhibitors, new biological agents provide significant improvement with good safety. Lacking head-to-head trials, indirect meta-analysis enables a comparison of effectiveness and safety of biological agents with each other and shows that all biological agents have similar effects.

In conclusion, in this patient group characterised by disease refractory to multiple previous treatments, significant improvement is possible with approved biological agents, which also show acceptable safety outcomes in the studied trial populations.

5. Hinweise der FB Med

nur 2 der eingeschlossenen Studien berichteten incomplete response

Malottki K et al., 2011 [28]. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation

1. Fragestellung

To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept when used in patients with RA who have tried conventional agents and have failed to improve after trying a first TNF inhibitor.

2. Methodik

Population: Patients with RA who have tried conventional agents and have failed to improve after trying a first TNF inhibitor

Interventionen, Kontrolle (Vergleiche): Adalimumab (ADA), etanercept (ETN), infliximab (IFX), rituximab (RTX), abatacept (ABT)

Endpunkt: clinical outcomes related to efficacy, safety or tolerability treatment withdrawal (and reasons for withdrawal)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 2009

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs,
1 comparative study
1 controlled study
28 uncontrolled studies

Weitere Einschlusskriterien:
- mindestens 12 Wochen Studiendauer
- for non-randomised studies – at least 20 patients in one arm

3. Ergebnisdarstellung

TABLE 2 Mapping of identified studies

Comparators	Interventions (newly initiated)					
	ADA	ETN	IFX	TNF inhibitors	RTX	ABT
None[a]	Bennett 2005[92] (*n* = 26, 52 weeks) Wick 2005[93] (*n* = 27, 24 weeks) Nikas 2006[94] (*n* = 24, 52 weeks) Bombardieri 2007[95,96] (*n* = 899, 12 weeks) van der Bijl 2008[97] (*n* = 41, 16 weeks)	Haraoui 2004[98] (*n* = 25, 12 weeks) Buch 2005[99] (*n* = 207, 12 weeks) Cohen 2005[100] (*n* = 24, 13 weeks) Buch 2007[101] (*n* = 95, 12 weeks) Iannone 2007[102] (*n* = 37, 24 weeks) Laas 2008[103] (*n* = 49, >36 weeks) Bingham 2009[104] (*n* = 201, 16 weeks)	Ang 2003[105] (*n* = 24, unclear) Hansen 2004[106] (*n* = 20, unclear) Yazici 2004[107] (*n* = 21, unclear)	Gomez-Reino 2006[108] (*n* = 488, 104 weeks) Solau-Gervais 2006[109] (*n* = 70, > 13 weeks) Hjardem 2007[110] (*n* = 235, 13 weeks) Duftner 2008[111] (*n* = 109, up to 208 weeks) Karlsson 2008[112] (*n* = 337, 13 weeks) Blom 2009[113] (*n* = 197, 48 weeks)	Bokarewa 2007[114] (*n* = 48, 52 weeks) Jois 2007[115] (*n* = 20, 26 weeks)[b] Keystone 2007[116] (*n* = 158, 24 weeks) Assous 2008[117] (*n* = 50, 26 weeks) Thurlings 2008[118] (*n* = 30, 24 weeks)	ATTAIN LTE[119] (*n* = 317, < 260 weeks) ARRIVE[120] (*n* = 1,046, 24 weeks)

Quantity and quality of evidence: No directly relevant head-to-head trial directly comparing any of the five technologies against each other or directly comparing any of the technologies against other biologics or previously untried, newly initiated DMARDs, was found.

Comparative effectiveness: No RCT provided evidence on genuine head-to-head comparisons between the technologies, other biologics and newly initiated, previously untried DMARDs.

<u>Evidence from randomised controlled trials</u>

The effectiveness of RTX was demonstrated in a good-quality RCT (REFLEX). At 6 months, significantly more patients treated with RTX achieved American College of Rheumatology (ACR) 20 [relative risk (RR) = 2.85, 95% confidence interval (CI) 2.08 to 3.91] and ACR70 (RR = 12.14, 95% CI 2.96 to 49.86) compared with those treated with the placebo. Significant differences between groups in favour of RTX were observed at 6 months for mean change from baseline in Disease Activity Score 28 (DAS28) (mean difference –1.50, 95% CI –1.74 to –1.26) and mean change from baseline in Health

	Assessment Questionnaire (HAQ) score (mean difference –0.30, 95% CI –0.40 to –0.20). The effectiveness of ABT was demonstrated in a good-quality RCT (ATTAIN). At 6 months, significantly more patients treated with ABT achieved ACR20 (RR = 2.56, 95% CI 1.77 to 3.69) and ACR70 (RR = 6.70, 95% CI 1.62 to 27.80) compared with those treated with the placebo. Significant differences between groups in favour of ABT were observed at 6 months for mean change from baseline in DAS28 score (mean difference –1.27, 95% CI –1.62 to –0.93) and mean change from baseline in HAQ score (mean difference –0.34, insufficient data for calculating 95% CI). One small RCT (OPPOSITE, n = 27) compared switching to IFX versus staying on ETN in patients who had incomplete response to ETN. The study population was not well defined and the comparator was considered inappropriate for this assessment. Two additional RCTs evaluated concurrent use of ABT and TNF inhibitor, which is not recommended in its licence. These studies were not further assessed.
	***4.* Fazit der Autoren:** Evidence from RCTs suggests that RTX and ABT are more effective than supportive care. Data from observational studies suggest that the use of an alternative TNF inhibitor in patients who exhibit an inadequate response to a first TNF inhibitor may offer some benefit, but there remain uncertainties with regard to the magnitude of treatment effects and their cost-effectiveness. Future research should include head-to-head trials comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the technologies against each other and emerging biologics. <u>Limitations</u>: Paucity of evidence from RCTs for assessing the clinical effectiveness of TNF inhibitors and an absence of head-to-head trials comparing the five technologies.
Kim HL et al., 2014 [20]. Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor-α (TNF-α) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF-α inhibitor using a Bayesian approach.	**1. Fragestellung** The objective of this study was to use Bayesian approach to compare the effectiveness of cycling TNF- α inhibitors versus switching to non-TNF biologics in TNF-IR patients.
	2. Methodik ***Population:*** Patients with RA who failed to respond to previous treatments with TNF-α inhibitors. ***Intervention:*** Cycling TNF-α inhibitors (means: after failure of the initial TNF- α treatment, an alternative TNF-α inhibitor will be given) ***Kontrolle:*** Switching to non-TNF biologics (means: after failure of the initial TNF- α treatment, an non-TNF biologic will be given) ***Endpunkte:*** ACR response 20/50/70, HAQ score change at six months ***Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):*** A systematic review was conducted using MEDLINE and Cochrane Library until 2013. ***Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt):*** 6 studies ***Qualität der Studien:*** Quality assessment performed using the Cochrane's risk of Bias, but no final evaluation of the quality described in the review.
	3. Ergebnisdarstellung • one study of golimumab,

	• one study of rituximab, • two studies of abatacept, • two studies of tocilizumab. All studies were conducted in samples of patients who failed initial TNF-α treatment and baseline characteristics were similar across all studies; no or unclear risk of bias . <u>ACR response 20/50/70:</u> • The proportion of patients who achieved **ACR20** was highest for tocilizumab (62,4%), followed by rituximab (47%), abatacept (43,7%) and golimumab (32,1%) and lowest for placebo (15,5%). • Similarly, the ACR50 effectiveness measure was highest for tocilizumab and lowest for placebo. • Rituximab had the highest proportion of patients who achieved ACR70. • ORs for non-TNF biologics in comparison to golimumab, a TNF-alfa inhibitor shows: For ACR20, abatacept had an OR of 1,639 (95% CrI 0,786-3,408; P(OR> 1)= 90,7%), rituximab 1,871 (95% CrI 0,937-3,725; P(OR>1)=96,2%), and tocilizumab 3,52 (95% CrI 1,567-7,946; P(OR>1)=99,9%). • The posterior probabilities of all non-TNF biologics were over 90%, suggesting that these agents were more effective. • For **ACR50**, ORs were: 1,623 (95% CrI 0,454-6,247; P(OR> 1)= 72,2%), 1,702 (95% CrI 0,558-5,087; P(OR>1)=83%), and 2,552 (95% CrI 0,752-9,1; P(OR>1)=93,3%) for abatacept, rituximab and tocilizumab, respectively. • For **ACR70**, ORs were: 2,048 (95% CrI 0,361-16,47; P(OR> 1)= 78,4%), 3,876 (95% CrI 0,685-35,37; P(OR>1)=93,5%), and 3,107 (95% CrI 0,532-25,49; P(OR>1)=89,2%) for abatacept, rituximab and tocilizumab, respectively. In this case, rituximab was shown tob e more effective than the TNF-alfa inhibitor based on the probability of OR>1. <u>HAQ score change:</u> • The median differences were -0,259 for abatacept, -0,160 for rituximab, and -0,200 for tocilizumab. • The probability of being the best among five treatments was highest for abatacept at 74.4%. • Comparisons of each bDMARD with placebo showed that the magnitude of the change was the highest for abatacept, followed by tocilizumab and tiruximab, and lowest for folimumab. Based on the posterior probabilities, non TNF biologics improved HAQ scores compared with then TNF-alfa inhibitor.
	4. Fazit der Autoren: *Switching to non-TNF biologics was more effective than cycling TNF-alfa inhibitor in TNF-IR patients.* **5. Anmerkungen der Autoren/FBMed:** • Limited clinical evidence (only one RCT available for each variable) • Duration of the studies too short to assess long-term benefits (vs. RA is a chronic disease) No head-to-head studies available; results based on indirect evidence/comparison
Zhou Q et al., 2014 [47]. The efficacy	**1. Fragestellung** To assess the efficacy and safety of CZP in the treatment of RA patients
	2. Methodik

and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials	**Population:** adult patients with RA **Intervention**: CZP or CZP-based therapy (CZP+MTX) **Komparator**: placebo therapy (placebo or placebo+MTX) **Endpunkte:** ACR20, ACR50, ACR70, disease activity and PROs, and AEs **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): up to June 14, 2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 9 (5228 patients) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad scale.
	3. Ergebnisdarstellung • 3 trials with CZP vs placebo, • 6 trials with CZP plus MTX vs placebo+MTX • all of the nine studies had a high quality, and the median Jadad score was 4 (range from 4 to 5) *Results* • CZP (200 or 400 mg) combined with MTX associated with significantly higher ACR20, ACR50 and ACR70 response rates at week 12 and 24, and had amelioration in PROs, including HAQ-DI, arthritis pain, and fatigue, in the treatment of patients with active RA. • incidence of AEs (any intensity) between the CZP group and control group was not statistically significant difference
	4. Fazit der Autoren CZP 200 or 400 mg is clinically effective in the treatment of active RA patients. **5. Hinweise FBMed** • Keine Darstellung der Effektschätzer für CZP + MTX vs MTX, Effektschätzer nur über alle Studien angegeben • Studienpopulation: Patienten mit inadäquater Response gegenüber MTX bzw. DMARDs
Chen M et al., 2015 [6]. Efficacy of etanercept for treating the active rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis	**1. Fragestellung** To evaluate the efficacy of etanercept (ETA) for treating active rheumatoid arthritis (RA) compared to placebo or methotrexate (MTX).
	2. Methodik **Population:** adult patients with RA **Intervention**: Etanercept **Komparator** placebo or/and MTX **Endpunkte:** u.a. ACR20, ACR50 and ACR70 **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): Bis 05/2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 12 (n= 3878) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane Risk of Bias .

	3. Ergebnisdarstellung • 6 Studies with ETA vs MTX • 3 Studies with ETA + MTX vs placebo+MTX (or usual DMARD+MTX) • 3 Studies with ETA vs Placebo <u>ETA (25 mg twice weekly) vs MTX: mean change in total Sharp Score within 1–3 years (4 studies)</u> The MD of mean change in Sharp Score at 1, 2, 3 years were -3.07 (95% CI: -5.72 to -0.42, P = 0.02), -2.24 (95% CI: -4.61 to 0.13, P = 0.06) and -4.34 (95% CI: -7.56 to -1.12, P = 0.008), respectively → superiority of ETA at 1 and 3 years
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In active RA patients treated with ETA, there was significantly higher efficacy compared to the treatment of placebo or MTX. High doses of ETA were more effective for active RA patients **5. Hinweise durch FB Med** • ACR-Response-Effektschätzer nur für alle Studien zusammendargestellt (mit sig. Vorteil für ETA, hier nicht dargestellt), nicht differenziert nach den unterschiedlichen Vergleichen • Studienpopulation: sowohl Studien mit MTX-naiven Patienten als auch mit Patienten mit inadäquater Response ggü. MTX/DMARDs
Graudal N et al., 2014 [16] Effect of Combination Therapy on Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	**1. Fragestellung** Comparing combination treatment versus single DMARD treatment in RA
	2. Methodik Network Meta-analysis **Population:** patients with RA **Interventionen**: combination treatments of • methotrexate plus TNF inhibitors (etanercept (Et),infliximab (In), adalimumab (Ad), certolizumab (Cz), and golimumab(Go)), • methotrexate plus abatacept (Ab), • methotrexate plustocilizumab (Tz), and • methotrexate plus CD20 inhibitors (rituximab (Rt), ocrelizumab (Oc)) **Komparator:** single DMARD **Endpunkte:** change in radiographic erosion score **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): Bis 07/2012 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 38 **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane Risk of Bias Review protocol has been registered in PROSPERO.
	3. Ergebnisdarstellung Definition of 6 combination treatments vs single DMARD for the network MA (including 1 trial with direct comparison between TNFi, double and triple DMARD, and 2 trials with

direct comparisons between double and triple DMARDs): siehe Abb.

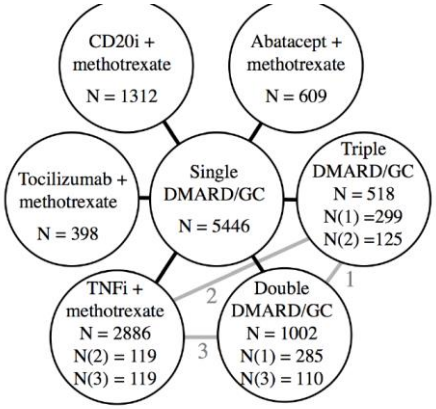


Figure 3. Star shaped network showing the 6 different combination treatments anchored on single treatment as the common comparator. The loops (grey lines) with corresponding numbers (1, 2, 3) show the subgroups, which were directly compared in addition to being indirectly compared. N indicates the number of patients in the groups.
doi:10.1371/journal.pone.0106408.g003

Results

The indirect comparisons showed similar effects between combination treatments apart from triple DMARD being significantly better than abatacept plus methotrexate (-0.26 SMD (CI: -0.45, -0.07)) and TNFi plus methotrexate (-0.16 SMD (CI: -0.31, -0.01)) (Figure 10)

Combination 1 vs Combination 2	Combination 1 SMD1	SD	Total	Combination 2 SMD2	SD	Total	WMD 95% CI
Double vs Triple	-0.32	2.12	1731	-0.46	2.06	835	0.14 [-0.03, 0.31]
Double vs TNFi	-0.32	2.12	1731	-0.3	2.04	5296	-0.02 [-0.13, 0.09]
Double vs Abatacept	-0.32	2.12	1731	-0.2	2.11	1027	-0.12 [-0.28, 0.04]
Double vs Tocilizumab	-0.32	2.12	1731	-0.34	2.01	797	0.02 [-0.15, 0.19]
Double vs CD20i	-0.32	2.12	1731	-0.32	2.04	2491	0.00 [-0.13, 0.13]
Triple vs TNFi	-0.46	2.06	835	-0.3	2.04	5296	-0.16 [-0.31, -0.01]
Triple vs Abatacept	-0.46	2.06	835	-0.2	2.11	1027	-0.26 [-0.45, -0.07]
Triple vs Tocilizumab	-0.46	2.06	835	-0.34	2.01	797	-0.12 [-0.32, 0.08]
Triple vs CD20i	-0.46	2.06	835	-0.32	2.04	2491	-0.14 [-0.30, 0.02]
TNFi vs Abatacept	-0.3	2.04	5296	-0.2	2.11	1027	-0.10 [-0.24, 0.04]
TNFi vs Tocilizumab	-0.3	2.04	5296	-0.34	2.01	797	0.04 [-0.11, 0.19]
TNFi vs CD20i	-0.3	2.04	5296	-0.32	2.04	2491	0.02 [-0.08, 0.12]
Abatacept vs Tocilizumab	-0.2	2.11	1027	-0.34	2.01	797	0.14 [-0.05, 0.33]
Abatacept vs CD20i	-0.2	2.11	1027	-0.32	2.04	2491	0.12 [-0.03, 0.27]
Tocilizumab vs CD20i	-0.34	2.01	797	-0.32	2.04	2491	-0.02 [-0.18, 0.14]

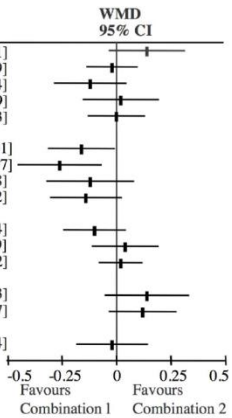


Figure 10. Indirect comparisons of different combination treatments. There is a trend towards triple treatment being superior to abatacept and TNFi. All other differences between the combination treatments are non-significant. Abbreviations: SMD: Standardized mean difference. WMD: Weighted mean difference (SMD1-SMD2).

Heterogeneity analysis of the study effects was insignificant indicating similar results from study to study and direct and indirect comparisons were consistent when comparing treatment balanced data

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Combination treatment of a biologic agent with 1 DMARD is not superior to 2–3 DMARDs including or excluding LDGC in preventing structural joint damage. Future randomized studies of biologic agents should be compared versus a combination of DMARDs.

5. Hinweise FBMed

Studienpopulation: Studien mit Patienten mit inadäquater Response ggü. DMARDs als

	auch ohne DMARD-IR
Graudal N et al., 2015 [15] Combination therapy with and without tumor-necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis.	**1. Fragestellung** To compared the effects of combination DMARD therapies with and without biologic agents as therapy for patients with rheumatoid arthritis.
	2. Methodik **Population:** patients with RA **Intervention**: combinations of different DMARDs **Komparator** TNF-alpha-inhibitors + DMARDs **Endpunkte:** • ACR20, ACR50 and ACR70 • Joint radiograph scores • disease activity score 28 (DAS28) • health assessment questionnaire (HAQ) scores **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): Bis 09/2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 8 (n= 3878) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane Risk of Bias Review protocol has been registered in PROSPERO.
	3. Ergebnisdarstellung • infliximab and etanercept (combined with MTX) were identified as biologic drugs being compared with combinations of DMARDs • 3 studies with DMARD naïve patients; 5 studies with patients with inadequate response to DMARD *Results* • Change in joint radiographic progression score did not differ between the combination DMARD group and the TNFi group, neither during the second year (MD -0.09 [-0.61,0.44]) of treatment nor during the first two years (MD 0.66 [-0.12, 1.43]). • At 6 months, there were significant differences in radiographic progression score (MD 0.49 [0.15; 0.83]), ACR50 (RR 1.44 [1.01; 2.06]) and ACR70 (RR 1.90 [1.27;2.85]) in favor of TNFi but these differences were not present in patients treated with an initial steroid course and disappeared at 24 months irrespective of the use of steroids. • There was no difference in number of AEs. • Higher risk for drop-outs in the DMARD group than in the TNFi group (RR 1.47 [1.11;1.96])
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The difference between DMARD combination treatments including or excluding TNF inhibitors is small. Due to the enormous cost-differences RA guidelines should recommend combination DMARD treatment before initiation of TNF inhibitors **5. Hinweise durch FB Med** • Ergebnisse nicht stratifiziert nach DMARD-Vorbehandlungsstatus dargestellt

De Oliveira Costa J et al., 2015 [8]. Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis	**1. Fragestellung** To evaluate the efficacy and safety of infliximab + methotrexate (IFX + MTX) regimens versus MTX alone or in combination with other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).
	2. Methodik **Population:** RA patients regardless of disease duration **Intervention** IFX + MTX **Komparator** MTX as monotherapy or in combination with other synthetic DMARD **Endpunkt:** ACR20,ACR50, ACR70, clinical remission defined as DAS28, Patient‘s assessment of physical function **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): until June/October 2012 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten** (Gesamt): 9 **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad score and Cochrane Risk of Bias
	3. Ergebnisdarstellung *Study characteristics* Patients profile included individuals <u>previously treated with DMARDs, not treated with MTX (2 studies) or those that had insufficient responses to MTX</u>. *Methodological quality and risk of bias* Nine trials were classified as randomised, but only two of these studies reported the methods of randomisation. The Jadad scale score was generally good (ranging from moderate to high). The pharmaceutical industry funded six studies. We identified a potential source of bias in three trials, and only one study was classified as low risk of bias *Efficacy of infliximab vs control* <u>Patients with insufficient response to MTX</u> (6 studies): ACR20: RR1.77 (1.38 to 2.62); I2=74% ACR50: RR 2.13 (1.53; 2.97); I2=61% ACR70:RR 2.18 (1.43; 3.34, I2=43% <u>MTX-naïve Patients</u> (2 Studies) ACR20: RR 1.40 (0.84; 2.34); I2=64% ACR50: RR 1.44 (1.18; 1.76); I2=0% ACR70: RR 1.56 (1.19; 2.04); I2=0% *Safety* • no statistically significant differences between the IFX standard dose + MTX and DMARDgroups in the outcomes of infection, serious infections, serious adverse events, tumours and death. • Infusion reactions occurred more frequently in the IFX + MTX group (RR = 2.21[1.63; 2.99]) • serious infections and infusion reactions showed moderate heterogeneity.

	• Subgroup analysis revealed that MTX-naive patients who received IFX + MTX had more serious infections than the MTX group (2.80 [1.14; 6.84], 1 Study)
	4. Fazit The IFX + MTX combination is more effective than treatment with MTX alone or DMARDs combination. The IFX + MTX regimen presented good tolerability in patients previously treated with DMARDs, not treated with MTX or with insufficient responses to MTX. The efficacy of IFX + MTX is noted primarily during initial periods of treatment. High doses of IFX were as effective as the standard dose, but with possible higher risk of serious infections
Barra L et al., 2014 [2]. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons	**1. Fragestellung** To determine the comparative efficacy of biologic agents in improving HAQ in patients with established RA who failed DMARDs or anti-TNF agents and in early RA (ERA).
	2. Methodik MA + indirect comparison **Population:** patients > 15 years with RA; differentiation between: • (i) established RA patients failing DMARDs or • (ii) established RA patients failing anti-TNF at enrolment and • (iii) patients with ERA (as symptoms <2 years or <10% prior exposure to a biologic agent,) **Interventionen**: biologics for RA **Komparator:** single DMARD **Endpunkte:** improvement in HAQ **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): Bis 08/2012 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 28 **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad score Indirect comparisons of the different drugs compared to the control group were conducted using the Q-test based on analysis of variance and reported as a p-value (p-value <0.05 was considered significant).

	3. Ergebnisdarstellung
	• 28 studies:
	  ○ 17 trials on anti-TNF agents (7 adalimumab, 3 certolizumab, 4 etanercept,1 golimumab and 2 infliximab),
	  ○ 4 trials on abatacept,
	  ○ 3 trials on rituximab and
	  ○ 4 trials on tocilizumab.
	• *Quality assessment:* jadad score of 4 trials = 3 (poor quality); majority of trials (n=19) had >20% cross-over from the control group to intervention groups and these studies used intention-to-treat analyses.
	Efficacy of biologic agents at lowering HAQ in <u>established RA patients failing DMARDs</u> (19 studies,, n=8115)

	• analysis of the different biologics revealed a significant difference in mean difference in change in HAQ (p<0.0001).
	  ○ The $\Delta HAQ_{biologic}$-$\Delta HAQ_{control}$ for abatacept (-0.20; 95% CI:-0.28, -0.12; I2=0%), and infliximab (-0.11; 95% CI: -0.17, -0.05; I2=0%) were significantly lower than the other anti-TNF agents with $\Delta HAQ_{biologic}$-$\Delta HAQ_{control}$ of -0.32 to -0.35; I2=0% for all) (p<0.02)
	  ○ $\Delta HAQ_{biologic}$-$\Delta HAQ_{control}$ for tocilizumab (-0.20; 95% CI:-0.24, -0.17; I2=0%) was lower compared to adalimumab and certolizumab (p<0.001)
	
	Efficacy of biologic agents at lowering HAQ in <u>established RA patients failing anti-TNF agents</u> (4 studies, n=1694)
	
	There were no significant differences in the efficacy of the different biologics at improving HAQ: $\Delta HAQ_{biologic}$-$\Delta HAQ_{control}$ was for
	• abatacept of -0.40; 95% CI:-0.51, -0.29),
	• rituximab (-0.37; 95% CI: -0.46, -0.27) and
	• tocilizumab (-0.36; 95% CI:-0.42, -0.30).
	
	Efficacy of biologic agents at lowering HAQ in <u>early RA</u> (ERA) patients (5 studies, n=2492).
	• 1 trial investigating infliximab with DMARD-naïve patients
	• 4 trials with MTX-naïve patients (subjects could have been exposed to other DMARDs previously
	
	There was no significant difference in HAQ improvement for the different biologic agents. The $\Delta HAQ_{biologic}$-$\Delta HAQ_{control}$ was for
	• adalimumab -0.20; 95%CI: -0.34, -0.06;
	• etanercept -0.3; 95%CI: -0.52, -0.07;
	• infliximab -0.2; 95%CI: -0.40, 0; and
	• rituximab -0.23; 95%CI: -0.32, -0.14)

	4. Fazit der Autoren Biologics improve physical function in established RA patients failing DMARDs and anti-TNF agents. In anti-TNF failures, the included biologics (abatacept, tocilizumab and rituximab) appeared equally efficacious. In DMARD-failures, there were differences in HAQ reduction for some biologics. These differences should be interpreted in the context of the doses used, the populations studied and the design of the included studies. **5. Hinweise FBMed** • Keine Informationen, welche Kontrollen in den Studien eingesetzt wurden
Kourbeti IS et al., 2014 [21]. Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Opportunistic Infections: A Meta-analysis	**1. Fragestellung** We aimed to review their association with opportunistic infections (OIs), including fungal, viral (with a focus on herpes virus related infections), tuberculosis and other mycobacterial infections.
	2. Methodik ***Population:*** Patients with RA ***Intervention:*** Any approved biologic agent ***Kontrolle:*** Included either placebo or disease-modifying antirheumatic drugs/conventional therapy)

	Hinweis: Low-dose corticosteroids (<10 mg equivalent to prednisolone) were permitted in all arms. ***Endpunkte:*** Opportunistic Infections (OIs) including fungal, viral (with a focus on herpesvirusrelated infections), tuberculosis and other mycobacterial infections ***Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):*** We searched PubMed and EMBASE through June 24, 2013, and complemented the search with the reference lists of eligible articles. The analysis included randomized trials on RA that compared any approved biologic agent with controls and reported the risk of OIs. ***Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt):*** 70 ***Qualitätsbewertung der Studien:*** GRADE approach
	3. Ergebnisdarstellung A total of 70 trials that included 32 504 patients (21 916 patients receiving biologic agents and 10 588 receiving placebo) included → Studies of patients with prior TNF exposure = 8! *Study quality* The majority of studies were considered high quality based on the criteria detailed in the methods section. More specifically, across eligible studies, 68 of 70 (97%) were doubleblinded, 62 of 70 (89%) included intention-to-treat analysis, 68 of 70 (97%) reported dropouts, and 67 of 70 (96%) provided institutional review board approval and informed consent. Most trials (67 of 70; 96%) were multicenter; allocation concealment was provided in 23 of 70 studies (33%) and was unclear in 47 (67%). *Summary of effects* • There was high quality of evidence that biologic agents are associated within increased risk of all OIs: patients receiving biologic agents were more likely to develop OIs than control patients (OR, 1.79; 95% CI, 1.17–2.74) • use of biologic agents was associated with increased risk of mycobacterial infections (OR, 3.73; 95% CI, 1.72–8.13;I2 = 0) and all viral OIs (OR, 1.91; 95% CI, 1.02–3.58; I2 = 0), • no stat. sig.differences for all fungal infections (OR, 1.31; 95% CI, 0.46–3.72), invasive fungal infections (OR, 2.85; 95% CI, 0.68– 11.91), P. jirovecii pneumonia (OR, 1.77; 95% CI, 0.42–7.47), and VZV infections (OR, 1.51; 95% CI, 0.71–3.22), • combined effect of anti-TNF drugs was significant for OIs (OR, 2.10; 95% CI, 1.27–3.45; I2 = 0), as opposed to non–anti-TNF agents (OR, 1.20; 95% CI, .54–2.68); this comparison of effects was not significant (P interaction= 0.18). • A difference that did not reach statistical significance was noted for patients without prior exposure to anti-TNF agents (OR, 2.05; 95% CI, 1.23–3.42; I2 = 0) compared with those with previous exposure to anti-TNF agents (OR, 1.33; 95% CI, 0.62–2.85; I^2= 31%; P interaction = .36). • There was no difference in OI-associated mortality
	4. Fazit der Autoren: Among patients with RA, biologic agents are associated with a small but significant risk of specific OIs. This increase is associated with mycobacterial diseases and does not seem to affect overall mortality. Because OIs are a relatively rare complication of biologic agents, large registries are needed to identify the exact effect in different OIs

	and to compare the different biologic agents
Singh JA et al., 2015 [40]. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis	**1. Fragestellung** To compare the risk of serious infections in rheumatoid arthritis between biological treatment and non-biological traditional treatment with DMARDs, and use network meta-analysis to compare subpopulations within rheumatoid arthritis, to synthesise data from RCTs
	2. Methodik Systematic review, meta-analysis, and Bayesian network meta-analysis **Population:** RA patients **Intervention**: biologics **Komparator** placebo, biologics, or traditional DMARDs or their combinations **Endpunkte:** malignancies **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): 02/2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 106 (n=42330) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane Risk of Bias Tool

	3. Ergebnisdarstellung
	• Risk of bias ranged from low to high across the studies
	• results stratified by the following populations: (siehe Tab.1)
	  ○ MTX-naïve (24 trials),
	  ○ traditional DMARD-experienced (71 trials), and
	  ○ anti-TNF biological drug-experienced (11 trials) pts

	All populations	Traditional DMARD-naive patients	Traditional DMARD-experienced patients	TNF-experienced patients
Number of trials	106 (100%)	24 (23%)	71 (67%)	11 (10%)
Number of patients in trials	42 330 (100%)	8375 (20%)	29 167 (69%)	4788 (11%)
Number of patients with serious infection	965 (100%)	227 (24%)	646 (67%)	92 (10%)
Median year of publication	2008 (1992–2013)	2006 (1992–2013)	2008 (1994–2013)	2008 (2005–2013)
Number of treatment nodes	10	5	10	6
Number of two-arm trials	63 (100%)	19 (30%)	38 (60%)	6 (10%)
Number of multi-arm trials	43 (100%)	5 (12%)	33 (77%)	5 (12%)
Mean follow-up duration (months)	9·0 (8·0, 1–60)	13·1 (6·9, 3–24)	8·0 (8·5, 1–60)	6·3 (3·2, 2–12)
Number of trials with duration ≥12 months	33 (31%)	17 (71%)	18 (25%)	2 (18%)
Mean rheumatoid arthritis duration (years)	6·9 (4·0, 0·1–13·5)	0·7 (0·7, 0·1–3·5)	8·5 (2·3, 2·2–13·5)	10·8 (2·0, 6·4–12·9)
Mean annualised baseline risk of serious infection in traditional DMARDs arms*	2% (2, 0–9%)	2% (2, 0–9%)	2% (2, 0–8%)	2% (2, 0–5%)

Data are n (%), year (range), mean (SD, range), or % (range). TNF=tumour necrosis factor. *Only included trials more than 6 months in duration for calculation. DMARD=disease-modifying antirheumatic drugs.

Table: Characteristics of patients and studies

Serious infections

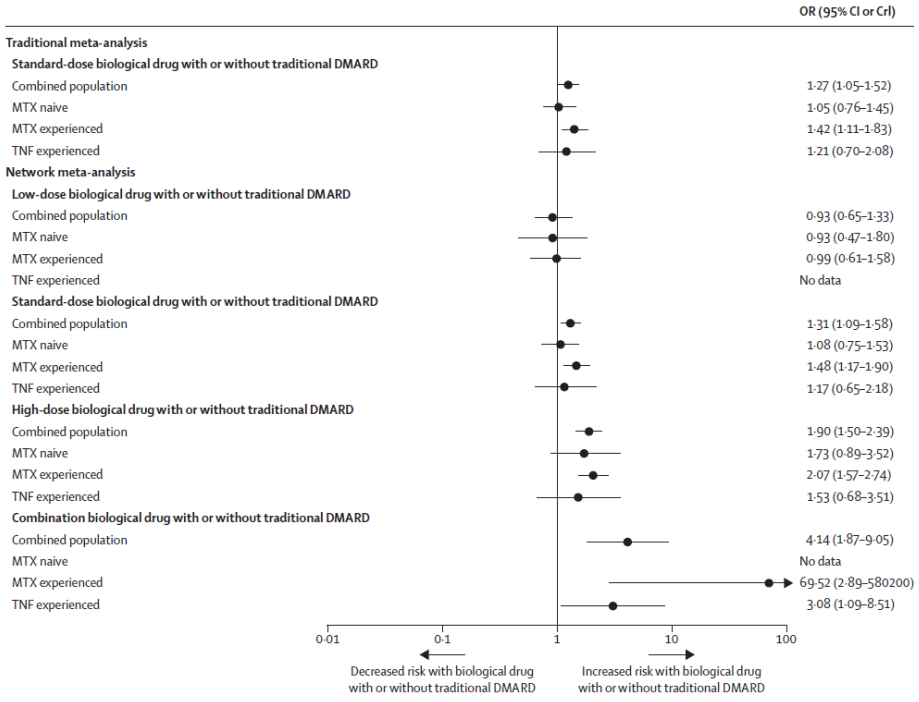


Figure 3: **Traditional meta-analysis and network meta-analysis**
Risk of serious infection among specified populations of patients compared with patients receiving traditional DMARD monotherapy. Data for the traditional meta-analysis are OR (95% CI) and data for the network meta-analysis are OR (95% CrI). OR=odds ratio. CrI=credible interval. DMARD=disease-modifying antirheumatic drugs.

Traditional Meta-analysis: (siehe Figure 3)

- significant increase in serious infections in patients receiving biological drugs (OR 1·27, 95% CI1·05–1·52, p=0·012
- risk of serious infections in patients treated with biological drugs varied depending on previous treatment experience
    - risk was significantly increased in MTX-experienced patients,
    - risk did not significantly differ in patients who were MTXnaive or anti-TNF-biological drug experienced

Network MA: (siehe Figure 3)

- standard-dose and high-dose biological drugs with or without traditional DMARD were associated with an increased risk of serious infection, low dose were not.
- In MTX-naïve patients, standard-dose biological drugs with or without traditional DMARD and high-dose biological drugs with or without traditional DMARD were not associated with a significant increase in risk of serious infection
- in MTX-experienced patients, standard-dose biological drugs with or without traditional DMARD and high-dose biological drugs with or without traditional DMARD were associated with an increased risk of serious infections.

In MTX-experienced and anti-TNF biological drug experienced patients combination biological significantly increase serious with wider CI

4. Fazit der Autoren

Standard-dose and high-dose biological drugs (with or without traditional DMARDs) are associated with an increase in serious infections in rheumatoid arthritis compared with traditional DMARDs, although low-dose biological drugs are not.

Liu Y et al., 2014 [25].

Risk of Breast Cancer and

1. Fragestellung

To analyze the risk of malignancies, especially breast cancer, in patients with RA enrolled in RCTs

2. Methodik

Total Malignancies in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing TNF-α Antagonist Therapy: a Meta-analysis of Randomized Control Trials	**Population:** adult RA patients **Intervention**: TNF-α antagonists (orTNF-α antagonists plus MTX) **Komparator** placebo /MTX (or placebo plus MTX) **Endpunkte:** malignancies **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): 07/2013 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 28 (n=11741) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad scale
	3. Ergebnisdarstellung • Etanercept: 6 trials, • Infliximab: 5 trials, • certolizumab pegol: 4 trials, • adalimumab: 8 trials, • golimumab: 5 trials 71 malignancies were developed on TNF-α antagonists and 26 on placebo, and breast cancer was 10 *vs* 7. • No stat. sig. difference between groups for breast cancer (OR 0.65, 95%CI [0.22, 1.93] and for total malignancies (1.06, 95% CI 0.64, 1.75) • There were no significant differences among the five drugs at approved doses about risk of malignancies.
	4. Fazit der Autoren This study did not find a significantly increased risk of breast cancer and total malignancies in adults RA patients treated with TNF-α antagonists at approved doses. However, it cannot be ignored that more patients developed malignancies with TNF-α antagonists therapy compared with patients with placebo or MTX, in spite of the lack of statistical significance, so that more strict clinical trials and long-term follow-up are needed, and both mITT and PP analyses should be used in such safety analyses.
Michaud TL et al., 2014 [29]. The Comparative Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis	**1. Fragestellung** to evaluate and update the safety data from RCTs of TNF inhibitors in patients treated for rheumatoid arthritis
	2. Methodik **Population:** > 18 year old RA patients **Intervention**: TNF-α antagonists (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, and infliximab) **Komparator** placebo or DMARDs **Endpunkte:** • serious adverse events (any AE that resulted in death, was life threatening, resulted in hospitalization or prolongation of hospitalization, or caused persistent or substantial disability) • serious infection

Update of 44 Trials	• malignancies **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): 05/2013 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 44 (n= 11700) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias, GRADE

	3. Ergebnisdarstellung
	○ Etanercept: 12 trials,
	○ Infliximab: 9 trials,
	○ certolizumab pegol: 5 trials,
	○ adalimumab: 11 trials,
	○ golimumab: 7 trials
	
	Quality of evidence: moderate to high
	
	Results:
	
	• <u>Overall serious</u> AE: no sign. difference (OR, 1.11; 95% CI, 0.97-1.26).
	  ○ The results were consistent across trials (I2 <50%) for all drugs except etanercept (I2 =64.8%)
	• <u>Malignancy</u>: no sign. difference (OR, 1.29; 95% CI, 0.85-1.97)
	
	• <u>Serious Infection</u>: higher risk with TNFi (OR, 1.42; 95% CI, 1.13-1.78)
	  ○ adalimumab: OR 1.69, 95% CI 1.12-2.54 →sig. difference
	  ○ certolizumab pegol: OR 1.98, 95%CI 0.99-3.96 → n.s.
	  ○ infliximab: OR 1.63, 95%CI 1.07-2.47 →sig. difference
	  ○ golimumab OR 1.55, 95% CI 0.76-3.17 → n.s.
	  ○ etanercept: OR 0.73; 95% CI 0.45-1.20 → n.s.
	
	• <u>treatment discontinuation due to AE: higher risk with TNFi</u> (OR, 1.23; 95% CI, 1.06-1.43)
	  ○ adalimumab: OR 1.38, 95%CI 1.00; 1.69 →sig. difference
	  ○ certolizumab pegol: 1.67, 95%CI 1.09; 2.54 →sig. difference
	  ○ infliximab 2.04, 95%CI 1.46; 2.84 →sig. difference
	  ○ etanercept: decreased risk of discontinuation due to AE (OR, 0.72; 95% CI 0.55-0.93) →sig. difference
	  ○ golimumab OR 1.43, 95%CI 0.88; 2.35 →n.s.
	
	• infliximab plus MTX was associated with a significantly increased risk of serious infection compared with the MTX (OR, 1.63; 95% CI, 1.08-2.48).

	4. Fazit der Autoren There is higher risk of serious infection associated with adalimumab, certolizumab pegol, and infliximab, which seems to contribute to higher rates of discontinuation. In contrast, etanercept use showed a lower rate of discontinuation. **5. Hinweise FBMed** siehe auch Anlage 2:Übersicht der Ergebnisse bisheriger MA zur Sicherheit von TNF
Poiroux L et al., 2015 [35].	**1. Fragestellung** To compare mortality data obtained from RCTs for the 5 TNF-a inhibitors used in the

All-cause Mortality Associated with TNF-a Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	treatment of rheumatoid arthritis.
	2. Methodik **Population:** adult RA patients I**ntervention**: TNF-α antagonists (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, and infliximab) **Komparator** placebo or DMARDs **Endpunkte:** all-cause mortality **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): bis 10/2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 23 (n= 10048) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad scale
	3. Ergebnisdarstellung • median study duration was 46 weeks (range: 24 to 104 weeks) • Most comparison analyses reached a high level of quality of evidence, with a mean Jadad score of 3.8±1.01 • risk of death with TNF-a inhibitors was not significantly different compared to control (OR]1.32; 95% CI 0.76-2.29), no differences between different TNFi • results were consistent across trials (P=0.99, I2 < 25%); type of comparator did not modify results; monotherapy and combination therapy
	4. Fazit der Autoren Treatment with TNF-a inhibitors is not associated with a higher risk of medium-term mortality of any cause in patients with rheumatoid arthritis. Further studies are warranted to assess the long-term effect of TNF-a inhibitors on mortality
Conway R et al., 2016 [7]. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis	**1. Fragestellung** To evaluate the relative risk (RR) of pulmonary disease among patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with leflunomide (LEF).
	2. Methodik Population: Adults with RA Intervention: LEF Komparator: not receiving LEF Endpunkt: respiratory side effects Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to April 15, 2014

of Randomized Controlled Trials	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Eight articles met the inclusion criteria and were included in our metaanalysis. The 8 articles reported on a total of 4579 patients, 2274 who received LEF and 2305 who received comparator treatments. Three studies involved synthetic disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) comparators alone, 2 studies placebo comparators only, 2 placebo and synthetic DMARD comparator groups, and 1 paeoniflorin plus cervus and cucumis polypeptide injection. Qualität der Studien: Cochrane risk of bias tool.
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualität der Studien:</u> In general, the data suggested a low risk of bias in the included studies • There were 708 documented respiratory adverse events. LEF was not associated with an increased risk of total adverse respiratory events relative to comparator agents • LEF was not associated with an increased risk of infectious adverse respiratory events • LEF was associated with a decreased risk of noninfectious respiratory adverse events (RR 0.64, 95% CI 0.41–0.97, I2 = 0%) • There were 6 reported cases of pneumonitis, all in patients treated with MTX in the comparator group (not stat. significant) There were 4 pulmonary deaths, all in patients treated with MTX in the comparator group (not stat. significant).
	4. Fazit der Autoren: *The results of our metaanalysis demonstrate no increase in respiratory adverse events in patients with RA treated with LEF in double-blind RCT. Studies of pulmonary adverse events in patients treated with LEF and related agents for other diseases may provide further valuable information.*
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013 [4]. Biologic Response Modifier Agents as First-line Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Clinical Efficacy,	1. Fragestellung • What is the clinical efficacy of using biologics as first-line therapy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis? • Are evidence-based clinical practice guidelines recommending biologic response modifier agents as first-line therapy?
	2. Methodik Population: MTX-naïve or traditional DMARD naïve patients with: -early RA or established RA, any severity of disease (mild-severe) Intervention: Biologic response modifier agents as first-line therapy (with or without combination MTX or DMARD): abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab Komparator: MTX or traditional DMARD, combination DMARD therapy, placebo; Biologic vs. biologic Endpunkt: Clinical efficacy, safety, harms, cost-effectiveness, clinical practice guideline

Cost-effectiveness and Guidelines	recommendations Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to 02/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Qualität der Studien: Critical Appraisal of Literature (risk of bias,AGREE)
	3. Ergebnisdarstellung • First line treatment with biologic antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis (RA) was evaluated in 17 randomized controlled trials (RCTs) of moderate to good quality, published between 2000 and 2012. The biologic agents evaluated included adalimumab (5 RCTs), etanercept (3), golimumab (1), infliximab (5), abatacept (1), rituximab (1) and tocilizumab (1).Data from one RCT on rituximab (Tak 2009) was obtained from an abstract. No RCTs were identified that evaluated the efficacy of certolizumab or anakinra in RA patients who were MTX or DMARD naïve. • MTX or disease modifying antirheumatic drug (DMARD) naïve patients who received a biologic agent plus MTX were more likely to show a clinical improvement that met the American College of Rheumatology (ACR) 20, 50 or 70 criteria at six to 12 months, compared to those who received MTX alone. • Patients on biologic agents plus MTX were more likely to achieve clinical remission versus MTX alone, based on pooled data from seven RCTs, however studies published more recently have not shown a consistent advantage to early biologic therapy. • Most studies found that radiographic progression was less likely to occur for patients treated with biologic agents compared to DMARDs, although interpretation of these findings was difficult due to differences in how progression was defined. • The impact of first line biologic therapy on health related quality of life and work related outcomes were not consistent, and no conclusions can be drawn on the safety of biologic agents based on the data available. • The recommendations from evidence-based guidelines were inconsistent on the use of biologics in RA patients who were DMARD naïve. Three guidelines from Canada, US and Europe recommended that TNF inhibitors may be used as first line mono- or combination therapy in early RA patients (defined as disease duration ≤ 6 months) who are DMARD naïve and have poor prognostic factors, high disease activity, or have structural damage. One guideline from Scotland recommended against the use of TNF inhibitors in adults not previously treated with DMARDs. <u>Anmerkung FBMed:</u> EULAR-LL wurde in der Zwischenzeit aktualisiert: Deletion of former recommendation No 14: 'DMARD-naïve patients with poor prognostic markers might be considered for combination therapy of MTX plus a biological'. In 2010 it was already stated that early use of a biological agent should only be considered in exceptional patients; however, as it stood, this statement could have been misinterpreted as advocating use of biological agents even before an initial csDMARD strategy had failed. With the current decision, the use of bDMARDs before trying a csDMARD approach is even more strongly discouraged than signified by the 2010 recommendation. The majority of the current Committee members felt that using a treat-to-target strategy that gave patients the initial opportunity to respond to treatment in line with items 4, 5 and 7 still provides the option of adding a biological agent within 6 months—and thus quite early in the disease course or therapeutic chronology—if the treatment target was not reached

	4. Fazit der Autoren: ---

Leitlinien

Smolen JS et al., 2014 [45]. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update	European League against Rheumatism (EULAR) **Fragestellung** Updating the 2010 EULAR recommendations for the management of RA.
	Methodik evidenz- und interdisziplinär (Rheumatologie, Patientenvertretung, Gesundheitsökonomie, Infektiologie) konsentierte Leitlinie ***Grundlage der Leitlinie***: 4 systematische Übersichtsarbeiten und (teilanonym.) Konsensus-prozesse[2] ***Suchzeitraum:*** zu 1. „up to January 2009“, zu 2. “from 1962 to February 2009“, zu 3. “between 1962 and February 2009“, zu 4. „until January 2013“ ***Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie:*** Quellen im jeweiligen Hintergrundtext zu den Empfehlungen zitiert ***LoE/GoR***: LoE and GoR are based on the recommendations of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine SoR=level of agreement (scale 0 to 10 with 0=no agreement at all; 10=full agreement), %=percent of votes for the respective items as worded ***Sonstige methodische Hinweise:*** • Competing interests: All participants have disclosed any conflicts of interest. After review by the EULAR Steering Committee, these potential conflicts have been considered as either absent or accept-able with this initiative. The individual declarations of conflicts are available on demand at the EULAR secretariat and are summarised below as remuneration for consultation and/or speaking engagements (‘R’), research funding (‘F’) or ‘none’. Funding: EULAR
	Empfehlungen • MTX should be part of the first treatment strategy in patients with active RA.(LoE 1a, GoR A, SoR 9.6±0.9, 100%)

[2]Gaujoux-Viala C et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib—a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014;73:510–15.

Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs—a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013;73:529-35.

Nam JL, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis 2010;69:976–86.

Gorter SL, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69: 1010–14.

	• In cases of MTX contraindications (or early intolerance), sulfasalazine or leflunomide should be considered as part of the (first) treatment strategy. (LoE 1a, GoR A, SoR 9.0±1.7, 87%) • In DMARD-naive patients, irrespective of the addition of glucocorticoids, csDMARD monotherapy or combination therapy of csDMARDs should be used. (LoE 1a, GoR A, SoR 9.5±0.8, 100%) • If the treatment target is not achieved with the first DMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, change to another csDMARD strategy should be considered; when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD should be considered. (LoE 5, GoR D, SoR 8.9±1.3, 100%) • In patients responding insufficiently to MTX and/or other csDMARD strategies, with or without glucocorticoids, bDMARDs (TNF inhibitors*, abatacept or tocilizumab, and, under certain circumstances, rituximab†) should be commenced with MTX. (LoE 1b, GoR A, SoR 9.2±1.2, 90%) • If a first bDMARD has failed, patients should be treated with another bDMARD; if a first TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive another TNF inhibitor* or a biological agent with another mode of action. (LoE 1a, GoR A, SoR 9.4±0.8, 97%) * TNF inhibitors: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, biosimilars (as approved according to a thorough approval process, such as by EMA and/or FDA). † - The 'certain circumstances', which include history of lymphoma or a demyelinating disease, are detailed in the accompanying text: – Rituximab approved for use after patients have responded insufficiently to TNF blockers – trial data in patients who were naive for csDMARDs and those who had an inadequate response to csDMARDs published (level 1 evidence) – in presence of certain contraindications for other agents – such as recent history of lymphoma, latent tuberculosis (TB) with contraindications to the use of chemoprophylaxis, living in a TB-endemic region, or a previous history of demyelinating disease – rituximab may be considered as a first-line biological agent – some rheumatologists also prioritise this drug in patients with a recent history of any malignancy, because rituximab use is not associated with the occurrence of cancers – rituximab is the least expensive biological agent at present
Bykerk VP et al., 2012 [3]. Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-	Canadian Rheumatology Association (CRA) **Fragestellungen** <u>Treatment with traditional DMARD</u> • When should combination therapy with traditional DMARD be used? • Which traditional DMARD combinations are preferred? • Should leflunomide be used in combination with MTX? <u>Treatment with biologic DMARD</u> • In patients being considered for treatment with biologic DMARD, how should an inadequate response to traditional DMARD be defined? • Which investigations should be ordered prior to starting treatment with biologic DMARD? • Should MTX be coprescribed with biologic DMARD?

modifying Antirheumatic Drugs	• When should anti-TNF therapy be used in the treatment of patients with RA? • When should abatacept be used in the treatment of patients with RA? • When should rituximab be used in the treatment of patients with RA? • How should patients be retreated with rituximab? • When should tocilizumab be used in the treatment of patients with RA? • Which therapeutic strategy is recommended after failure of 1 anti-TNF? • Which therapeutic strategy is recommended after failure of 2 anti-TNFs? • Which therapeutic strategy is recommended after failure of abatacept, rituximab, or tocilizumab? • Should therapy be tapered or withdrawn in RA patients who achieve sustained remission?
	Methodik evidenz- und konsensbasierte Leitlinie ***Grundlage der Leitlinie***: synthesis of international guidelines (according to ADAPTE), supporting evidence, and expert consensus of a national Canadian RA working group including clinical (rheumatology and primary care), methodo-logical (epidemiologists/health services researchers/information specialist), rheumatology research trainees, and patient consumers ***Suchzeitraum***: 01/2000 – 06/2010 ***Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie***: • Leitlinie mit AGREE überprüft (Ergebnisse: “Recommend” (R), ”Recommend with Provisos” (R*), or “Would Not Recommend” (WNR)) • Aktualisierungsrecherchen durchgeführt • Quellen im jeweiligen Hintergrundtext zu den Empfehlungen zitiert ***LoE/GoR***: we translated each guideline’s grading system onto a custom system for assigning levels of evidence simplified from that developed by the Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) (siehe Anlage 3 zu dieser Synopse) ***Sonstige methodische Hinweise:*** • Funded through the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and matched funds from the Canadian Rheumatology Association (CRA). • Potential conflicts for each working group member including industry funding, consultancies, commercial interests, and direct involvement in any guidelines included in the systematic review for the last 3 years are shown in Appendix 1.
	Empfehlungen <u>Treatment with MTX/DMARD</u> • Initial combination therapy with traditional DMARD should be considered, particularly in patients with poor prognostic features, moderate-high disease activity, and in patients with recent-onset disease. Combination therapy should also be considered in patients who have an inadequate response to monotherapy (Level I; Strength B) 5 CPG and 3 CS (AGREE rating: R=4, R*=3, WNR=1) • When treating with combination therapy, MTX should be used as the anchor drug unless contraindicated. Combinations not including MTX can be considered on a case-by-case basis. (Level I; Strength A) 4 CPG and 2 CS (AGREE rating: R=2, R*=3, WNR=1) • Combination therapy with leflunomide and MTX should be used with caution as it

	is associated with higher toxicity, (gastrointestinal and liver) (I) and has no added benefit relative to other DMARD combinations (IV) (Level I, IV; Strength A) 1 CPG and 5 CS (AGREE rating: R=1, R*=5) <u>Treatment with biologics</u> • In patients being considered for biologic therapy, an inadequate response to DMARD (DMARD-IR) is defined as moderate to high disease activity despite treatment with at least 2 DMARD [including MTX unless contraindicated] in mono or combination therapy after 3 months at target dose. (Level IV; Strength D) 10 CPG and 7 CS (AGREE rating: R=3, R*=14) • MTX co-prescription with biologics is recommended for improved efficacy. (Level I; Strength A) 9 CPG and 4 CS (AGREE rating: R=4, R*=9) • Anti-TNF therapy is recommended for the treatment of patients with RA after an inadequate response to DMARD. In exceptional circumstances involving patients with DMARD contraindications or high disease activity and poor prognostic factors (particularly early dis-ease), anti-TNF therapy may be an option after failure of DMARD monotherapy or in DMARD-naive patients. (Level I; Strength A) 8 CPG and 10 CS (AGREE rating: R=5, R*=12, WNR=1) • Abatacept is recommended for the treatment of patients with RA after an inadequate response to DMARD or anti-TNF therapy. (Level I; Strength A) 6 CPG and 1 CS (AGREE ratings: R=4, R*=3) • Rituximab is recommended for the treatment of patients with RF-positive RA after an inadequate response to DMARD or anti-TNF therapy. (Level I; Strength A) 7 CPG and 3 CS (AGREE rating: R=5, R*=5) • In patients who have failed treatment with 1 anti-TNF agent due to lack of efficacy or toxicity the following options are recommended: switch to another anti-TNF agent (I, II); switch to another biologic with a different mechanism of action [abatacept (ABAT), rituximab (RTX), tocilizumab (TCZ)] (I); or add MTX (or other DMARD) if the anti-TNF agent was used in monotherapy (II). (Level I, II; Strength B) 5 CPG (AGREE rating: R=2, R*=3) • In patients who have failed treatment with 2 anti-TNF agents a switch to another biologic with a different mechanism of action [abatacept (ABAT), rituximab (RTX), tocilizumab (TCZ)] is recommended. (Level II/IV; Strength C), no guideline • In the absence of data on therapeutic strategies after failure of abatacept (ABAT), rituximab (RTX), or tocilizumab (TCZ), the following options can be considered: switch to any biologic not previously tried and failed, add/switch to a traditional DMARD not previously tried and failed, or enroll the patient in a clinical trial with a new agent. (Level IV; Strength D), no guideline
Singh JA et al., 2012 [41]. 2012 Update of the 2008 Recom-mendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of	American College of Rheumatology (ACR) **Fragestellungen** 1) indications for DMARDs and biologic agents 2) switching between DMARD and biologic therapies
	Methodik evidenz- und konsensbasierte Leitlinie ***Grundlage der Leitlinie:*** systematic literature review, development of clinical scenarios, rating the appropriateness of clinical scenarios, conversion of clinical scenarios to ACR RA treatment recommendations, peer review ***Suchzeitraum:*** February 26, 2010 for the efficacy and safety studies ***LoE und GoR:***

Rheumatoid Arthritis	• Level of Evidence A: Data derived from multiple RCTs. • Level of Evidence B: Data derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies. • Level of Evidence C: Only consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care. ***Sonstige methodische Hinweise:*** • Supported by a research grant from the ACR CoI declared
	Empfehlungen <u>Established RA:</u> <u>Initiating and switching among DMARDs</u> (…) 2) If after 3 months of methotrexate or methotrexate/DMARD combination, a patient still has moderate or high disease activity, then add another non-methotrexate DMARD or switch to a different non-methotrexate DMARD. <u>Switching from DMARDs to biologic agents</u> 3) If a patient has moderate or high disease activity after 3 months of methotrexate monotherapy or DMARD combination therapy, as an alternative to the DMARD recommendation just noted above, the panel recommends adding or switching to an anti-TNF biologic, abatacept, or rituximab (level of evidence A-C). If after 3 months of intensified DMARD combination therapy or after a second DMARD, a patient still has moderate or high disease activity, add or switch to an anti-TNF biologic (level of evidence C). <u>Switching among biologic agents due to lack of benefit or loss of benefit.</u> 4) If a patient still has moderate or high disease activity after 3 months of anti-TNF biologic therapy and this is due to a lack or loss of benefit, switching to another anti-TNF biologic or a non-TNF biologic is recommended. If a patient still has moderate or high disease activity after 6 months of a non-TNF biologic and the failure is due to a lack or loss of benefit, switch to another non-TNF biologic or an anti-TNF biologic (level of evidence B and C). <u>Switching among biologic agents due to harms/adverse events.</u> If a patient has moderate or high disease activity after failing an anti-TNF biologic because of a non-serious AE, switch to another anti-TNF biologic or a non-TNF biologic (level of evidence B and C). If a patient has moderate or high disease activity after failing a non-TNF biologic because of an AE (serious or non-serious), switch to another non-TNF biologic or an anti-TNF biologic (level of evidence C).
National Institute for Health and Care Excellence, 2009 [32]. **last updated 2015**	**Zielsetzung/Fragestellung:** Clinical guideline
	Methodik Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf fomal oder informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen wider ""To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations." <u>Update information:</u> Recommendations have been added on hand exercise programmes for people (adults) with rheumatoid arthritis. These are marked as [new 2015]. Where recommendations end [2009], the evidence has not been reviewed since the original guideline.

Rheumatoid arthritis in adults: management	<u>Hinweis</u>: *'In 2015 we reviewed the evidence on hand exercise programmes and added 2 new recommendations'.* → diese betrafen jedoch nicht die pharmakologische Therapie
	
	DMARDS
	Introducing and withdrawing DMARDs
	• In people with newly diagnosed active RA, offer a combination of DMARDs (including methotrexate and at least one other DMARD, plus short-term glucocorticoids) as first-line treatment as soon as possible, ideally within 3months of the onset of persistent symptoms. [2009]
	• Consider offering short-term treatment with glucocorticoids (oral, intramuscular or intra-articular) to rapidly improve symptoms in people with newly diagnosed RA if they are not already receiving glucocorticoids as part of DMARD combination therapy. [2009]
	• In people with recent-onset RA receiving combination DMARD therapy and in whom sustained and satisfactory levels of disease control have been achieved, cautiously try to reduce drug doses to levels that still maintain disease control. [2009]
	• In people with newly diagnosed RA for whom combination DMARD therapy is not appropriate[2], start DMARD monotherapy, placing greater emphasis on fast escalation to a clinically effective dose rather than on the choice of DMARD. [2009]
	• In people with established RA whose disease is stable, cautiously reduce dosages of disease-modifying or biological drugs. Return promptly to disease controlling dosages at the first sign of a flare. [2009]
	• When introducing new drugs to improve disease control into the treatment regimen of a person with established RA, consider decreasing or stopping their pre-existing rheumatological drugs once the disease is controlled. [2009]
	• In any person with established rheumatoid arthritis in whom disease-modifying or biological drug doses are being decreased or stopped, arrangements should be in place for prompt review. [2009]
	
	Glucocorticoids
	• Offer short-term treatment with glucocorticoids for managing flares in people with recent-onset or established disease to rapidly decrease inflammation. [2009]
	• In people with established RA, only continue long-term treatment with glucocorticoids when:
	  ○ the long-term complications of glucocorticoid therapy have been fully discussed, and
	  ○ all other treatment options (including biological drugs) have been offered. [2009]
	
	Biological drugs
	• On the balance of its clinical benefits and cost effectiveness, anakinra is not recommended for the treatment of RA, except in the context of a controlled, long-term clinical study. [2009]
	• Patients currently receiving anakinra for RA may suffer loss of wellbeing if their treatment were discontinued at a time they did not anticipate. Therefore, patients should continue therapy with anakinra until they and their consultant consider it is appropriate to stop. [2009]
	• Do not offer the combination of tumour necrosis factor-α (TNF-α) inhibitor therapy and anakinra for RA. [2009]

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2011 [9]. Management der frühen rheumatoiden Arthritis (S3)	AWMF Leitlinie (S3)
	Methodik ***Grundlage der Leitlinie***: – interdisziplinären Leitliniengruppe – Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabellen – Formale Konsensfindung (nominaler Gruppenprozess ***Suchzeitraum***: bis 2009 ***LoE und GoR:*** ↑↑ Diesen Empfehlungen liegen Studien mit großer Ergebnissicherheit zugrunde, die einen eindeutigen Nutzen gegenüber Risiko belegen. ↑ Diesen Empfehlungen liegen Studien zugrunde mit eingeschränkter Ergebnissicherheit und/oder geringerem Nutzen gegenüber Risiko. Good Clinical Practice ist eine Empfehlung der Konsensgruppe
	Empfehlungen • Sorgen Sie dafür, dass Ihre Patienten von der Diagnosestellung an mit klassischen DMARDs behandelt werden, um eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen und damit die Langzeitprognose zu verbessern. **(LoE: ↑↑)** **<u>Wahl der Basistherapie</u>** • Setzen Sie Methotrexat als Mittel der ersten Wahl als Monotherapie und als Kombinationspartner bei der Behandlung mit klassischen DMARD ein. (LoE: ↑↑) <u>Erläuterung zur Wahl der Basistherapie:</u> Die allgemeinen Daten zur Therapie mit klassischen DMARDs belegen die Vorteile einer Methotrexat-Therapie aufgrund des relativ schnellen Ansprechens und der längerfristigen Kontrolle der Erkrankung (basierend auf 7 älteren Literaturangaben). Kann Methotrexat nicht verwendet werden (z.B. bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen), kann ein guter Therapieerfolg auch mit anderen klassischen DMARDs erreicht werden. <u>Weitere Erläuterungen aus Fazit bei 5.1.6 DMARD-Kombinationstherapie:</u> In der Regel ist Methotrexat (meist in Kombination mit einem Glucocorticoid) als Ersttherapie der ERA empfohlen, in etwa 20–30 % kann damit bereits eine Remission erreicht werden. Bei nicht ausreichendem Ansprechen ist die Zugabe eines weiteren DMARD normalerweise der nächste Schritt. Biologika sind bei früher RA monotherapeutisch dem Methotrexat nicht überlegen, in Kombination mit Methotrexat jedoch deutlich besser wirksam als klassische DMARDs und deshalb bei DMARD-Versagen die nächste Option. • Unterdrücken Sie bis zum Erreichen der Wirkung der Basistherapie die Krankheitsaktivität mit einer Glucocorticoid-Therapie. **(LoE: ↑↑)** • Führen Sie zusätzlich zur Therapie mit klassischen DMARDs die Glucocorticoid-Therapie niedrig dosiert fort, um die radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung zu verzögern. **(LoE: ↑↑)**
Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011	**Fragestellung** This guideline addresses the diagnosis of early RA, its pharmacological treatment including symptom relief and disease modification, and the role of the multidisciplinary team in improving the care of patients with RA.

[39]. Management of early rheumatoid arthritis	**Methodik** SIGN guidelines are developed by multidisciplinary groups of practising clinicians using a standard methodology based on a systematic review of the evidence. Further details about SIGN and the guideline development methodology are contained in SIGN 50: A Guideline Developer's handbook ***Suchzeitraum***: 2003-2009 ***LoE and GoR***

LoE	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 -	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GoR	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++,and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
GOOD PRACTICE POINTS	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

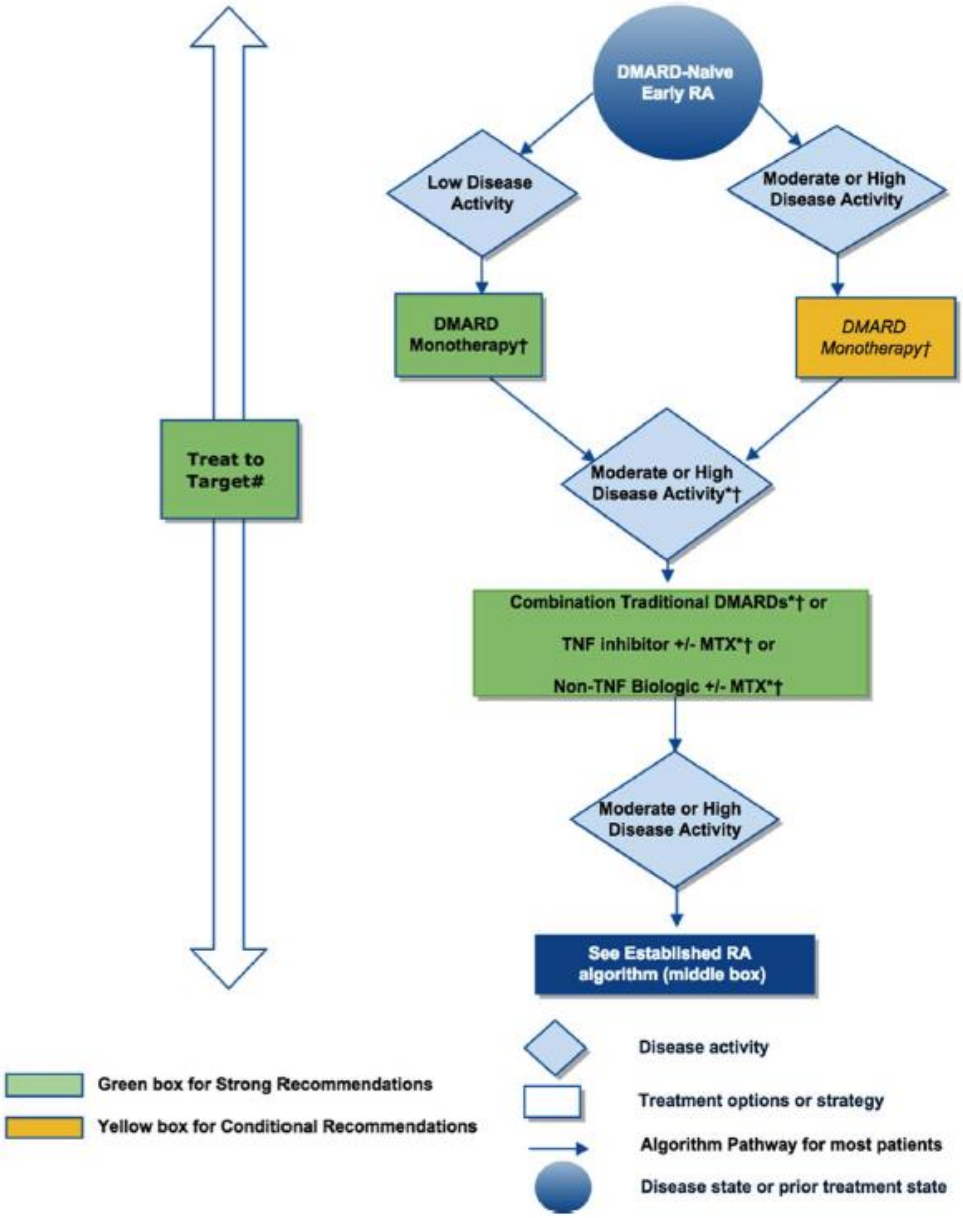
	• Early initiation of treatment with DMARDs is recommended to control the symptoms and signs of RA as well as limiting radiological damage. **(LoE: B)** **<u>DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS</u>** • Methotrexate and sulfasalazine are the DMARDs of choice due to their more favorable efficacy and toxicity profiles. **(GoR: A)** A systematic review found leflunomide (LEF), methotrexate (MTX) and sulfasalazine (SASP) to have comparable efficacy. MTX has the most favourable efficacy/toxicity trade-off. **(LoE: 1++)** • A combination DMARD strategy, rather than sequential monotherapy, should be considered in patients with an inadequate response to initial DMARD therapy **(GoR A)** A systematic review of three RCTs concluded that combination therapy is more effective than sequential monotherapy in improving the symptoms and signs, physical function, and reducing radiographic progression. Most combinations use MTX as an anchor drug. **(LoE 1++)** **Biologics** • A meta-analysis of seven RCTs involving 2,673 patients compared combination therapy with MTX and biologic (1,248 patients) to MTX alone (1,152). The biologics studied were infliximab, adalimumab, etanercept, and abatacept. The authors concluded that remission rates at one year were greater in the combination therapy groups, than MTX monotherapy. In the combination group significantly more achieved clinical remission but there was only a modest benefit on radiological non-progression. All of the biologic agents had a similar efficacy for clinical remission.(LoE 1++) • In an RCT of a TNF-α inhibitor in patients with early moderate to severe RA (DAS28 ≥3.2), the addition of infliximab to those with an inadequate response (DAS28 ≥3.2) to MTX was found to achieve a good EULAR response in more patients than the addition of HCQ and SASP to MTX.73 This has yet to be shown to be cost effective (LoE 1++) • Use of TNF-α inhibitors for the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis in adults not previously treated with MTX or other DMARDs is not recommended (LoE 1++)
Singh JA et al., 2016 [43]. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis	Fragestellung/Zielsetzung: This guideline addresses 6 major topics: 1) use of traditional disease-modifying antirheumatic drugs (traditional/conventional DMARDs, herein referred to as DMARDs), biologic DMARDs (herein referred to as biologics), and tofacitinib, including tapering and discontinuing medications, and a treat-to-target approach; 2) use of glucocorticoids; 3) use of biologics and DMARDs in high-risk populations (i.e., those with hepatitis, congestive heart failure, malignancy, and serious infections); 4) use of vaccines in patients starting/receiving DMARDs or biologics; 5) screening for tuberculosis (TB) in the context of biologics or tofacitinib; and 6) laboratorymonitoring for traditional DMARDs.
	Methodik Grundlage der Leitlinie We developed this guideline following the recently revised ACR guideline development process (http://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-

Practice-Guidelines). This process includes the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology (available at www.gradeworkinggroup.org)

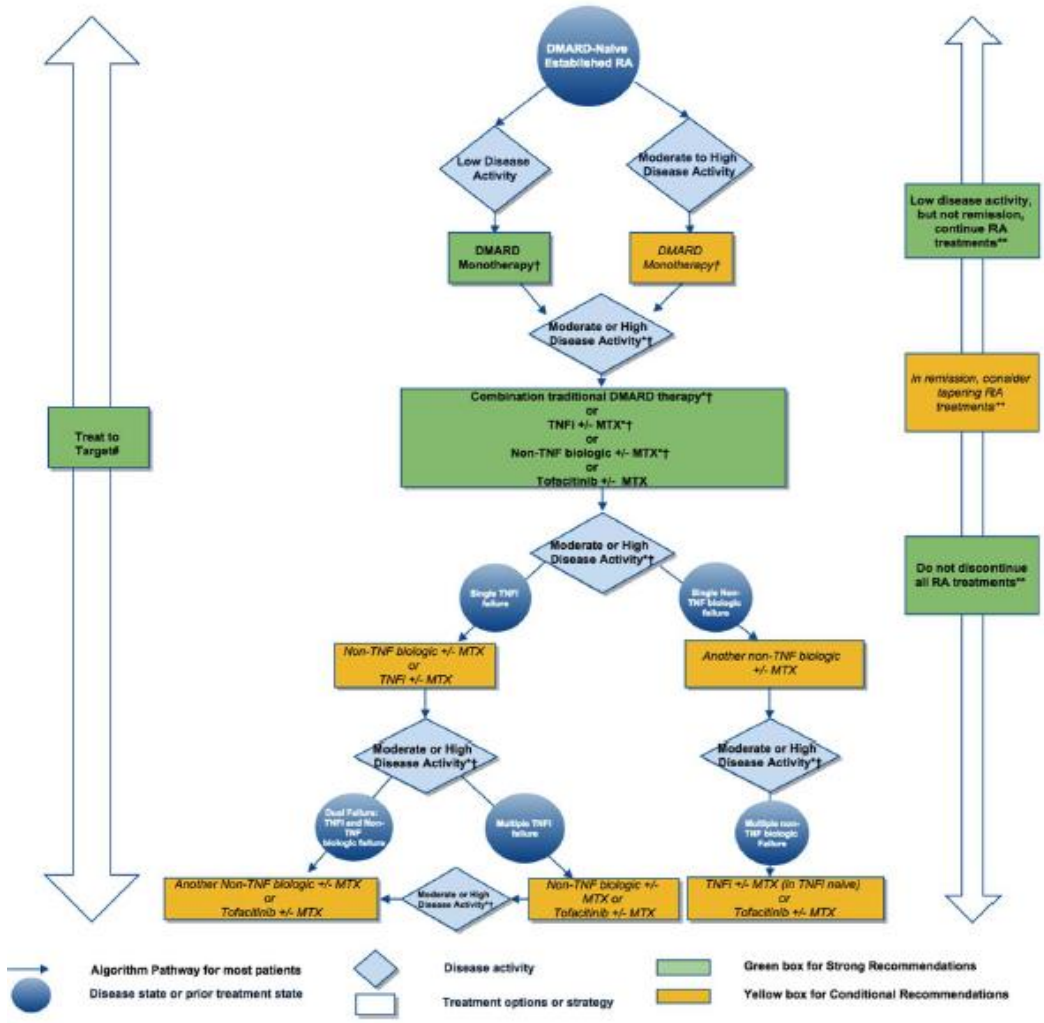
Sonstige methodische Hinweise: Systematische Literarturrecherche

Empfehlungen:

Recommendations for patients with symptomatic Early RA	Level of Evidence (evidence reviewed)
1. Regardless of disease activity level, use a treat-to-target strategy rather than a non-targeted approach (PICO A.1).	**Low (17)**
2. If the disease activity is low, in patients who have never taken a DMARD: **• use DMARD monotherapy (MTX preferred) over double therapy (PICO A.2).** **• use DMARD monotherapy (MTX preferred) over triple therapy (PICO A.3).**	**Low (18-21)** **Low (22-25)**
3. If the disease activity is moderate or high, in patients who have never taken a DMARD: *• use DMARD monotherapy over double therapy (PICO A.4).* *• use DMARD monotherapy over triple therapy (PICO A.5).*	*Moderate (18,20,21)* *High (22-25)*
4. If disease activity remains moderate or high despite DMARD monotherapy (with or without glucocorticoids), use combination DMARDs or a TNFi or a non-TNF biologic (all choices with or without MTX, in no particular order of preference), rather than continuing DMARD monotherapy alone (PICO A.7).	**Low (26-28)**
5. If disease activity remains moderate or high despite DMARDs: *• use a TNFi monotherapy over tofacitinib monotherapy (PICO A.8).* *• use a TNFi + MTX over tofacitinib + MTX (PICO A.9).*	*Low (29)* *Low (30)*
6. If disease activity remains moderate or high despite DMARD (PICO A.6) or biologic therapies (PICO A.12), add low-dose glucocorticoids.	*Moderate (31-37)* *Low (31-37)*
7. If disease flares, add short-term glucocorticoids at the lowest possible dose and for the shortest possible duration (PICO A.10, A.11).	*Very low (38-43)*


DMARD-Naive Early RA
Low Disease Activity
Moderate or High Disease Activity
DMARD Monotherapy†
DMARD Monotherapy†
Treat to Target#
Moderate or High Disease Activity*†
Combination Traditional DMARDs*† or
TNF inhibitor +/- MTX*† or
Non-TNF Biologic +/- MTX*†
Moderate or High Disease Activity
See Established RA algorithm (middle box)
Green box for Strong Recommendations
Yellow box for Conditional Recommendations
Disease activity
Treatment options or strategy
Algorithm Pathway for most patients
Disease state or prior treatment state

Recommendations for patients with Established RA[1]	Level of Evidence (evidence reviewed)
1. Regardless of disease activity level, use a treat-to-target strategy rather than a non-targeted approach (PICO B.1).	**Moderate (44-46)**
2. If the disease activity is low, in patients who have never taken a DMARD, use DMARD monotherapy (MTX preferred) over a TNFi (PICO B.2).	**Low (47,48)**
3. If the disease activity is moderate or high in patients who have never taken a DMARD: • *use DMARD monotherapy (MTX preferred) over tofacitinib (PICO B.3).* • *use DMARD monotherapy (MTX preferred) over combination DMARD therapy (PICO B.4).*	*High (49)* *Moderate (18,20-25)*
4. If disease activity remains moderate or high despite DMARD monotherapy, use combination traditional DMARDs *or* add a TNFi *or* a non-TNF biologic *or* tofacitinib (all choices with or without MTX, in no particular order of preference), rather than continuing DMARD monotherapy alone (PICO B.5).	**Moderate to Very low (23,26,29,30,47,48,50-59)**
5. If disease activity remains moderate or high despite TNFi therapy in patients who are currently not on DMARDs, add one or two DMARDs to TNFi therapy rather than continuing TNFi therapy alone (PICO B.6).	**High (60-65)**
6. If disease activity remains moderate or high despite use of a single TNFi: • *use a non-TNF biologic, with or without MTX, over another TNFi with or without MTX (PICO B.12 and B.14).* • *use a non-TNF biologic, with or without MTX, over tofacitinib with or without MTX (PICO B.13 and B.15).*	*Low to Very low (66-72)* *Very low[4]*
7. If disease activity remains moderate or high despite use of a single non-TNF biologic, use another non-TNF biologic, with or without MTX, over tofacitinib, with or without MTX (PICO B.16 and B.17).	*Very low[4]*
8. If disease activity remains moderate or high despite use of multiple (2+) sequential TNFi therapies, first use a non-TNF biologic, with or without MTX, over another TNFi or tofacitinib (with or without MTX) (PICO B.8, B.9, B.10, B.11).	*Very low (73-75)*
9. If the disease activity still remains moderate or high despite the use of multiple TNFi therapies, use tofacitinib, with or without MTX, over another TNFi, with or without MTX, if use of a non-TNF biologic is not an option (PICO B.23 and B.24).	*Low (29,30)*
10. If disease activity remains moderate or high despite use of at least one TNFi and at least one non-TNF-biologic: • *first use another non-TNF biologic, with or without MTX, over tofacitinib (PICO B.21 and B.22).* • *If disease activity remains moderate or high, use tofacitinib, with or without MTX, over another TNFi (PICO B.19 and B.20).*	*Very low (29,30)* *Very low (29)*
11. If disease activity remains moderate or high despite use of DMARD, TNFi, or non-TNF biologic therapy, add short-term, low dose glucocorticoid therapy (PICO B.26 and B.27).	*High to Moderate (33,41,76,77)*
12. If disease flares in patients on DMARD, TNFi, or non-TNF biologic therapy, add short-term glucocorticoids at the lowest possible dose and the shortest possible duration (PICO B.28 and B.29).	*Very low (40-43)*
13. If the patient is in remission: • *taper DMARD therapy (PICO B.31)[2].* • *taper TNFi, non-TNF biologic, or tofacitinib (PICO B.33, B.35, B.37) (please also see #15).*	*Low[3] (78)* *Moderate to Very low[3] (79,80)*
14. If disease activity is low: • **continue DMARD therapy (PICO B.30).** • **continue TNFi, non-TNF biologic or tofacitinib rather than discontinuing respective medication (PICO B.32, B.34 and B.36).**	**Moderate (78)** **High to Very low (79,80)**
15. If the patient's disease is in remission, do not discontinue all RA therapies (PICO B.38).	**Very low[4]**

	
Smolen JS et al., 2016 [44]. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force	Fragestellung/Zielsetzung: To update the 2010 treat-to-target recommendations based on systematic literature reviews (SLR) and expert opinion. Methodik Grundlage der Leitlinie A task force of rheumatologists, patients and a nurse specialist assessed the SLR results and evaluated the individual items of the 2010 recommendations accordingly, reformulating many of the items. These were subsequently discussed, amended and voted upon by >40 experts, including 5 patients, from various regions of the world. Levels of evidence, strengths of recommendations and levels of agreement were derived. Sonstige methodische Hinweise: Update von 2010

Recommendation

Table 1 The updated recommendations (2014), including a comparison with the 2010 version

Overarching principles*	
2014	**2010†**
A. The treatment of rheumatoid arthritis must be based on a shared decision between patient and rheumatologist	A. The treatment of rheumatoid arthritis must be based on a shared decision between patient and rheumatologist
B. The primary goal of treating patients with rheumatoid arthritis is to maximise long-term health-related quality of life through control of symptoms, prevention of structural damage, normalisation of function and participation in social and work-related activities	B. The primary goal of treating the patient with rheumatoid arthritis is to maximise long-term health-related quality of life through control of symptoms, prevention of structural damage, normalisation of function and social participation
C. Abrogation of inflammation is the most important way to achieve these goals	C. Abrogation of inflammation is the most important way to achieve these goals
D. Treatment to target by measuring disease activity and adjusting therapy accordingly optimises outcomes in rheumatoid arthritis	D. Treatment to target by measuring disease activity and adjusting therapy accordingly optimises outcomes in rheumatoid arthritis

Final set of 10 recommendations on treating rheumatoid arthritis to target based on both evidence and expert opinion*	
2014	**2010**
1. The primary target for treatment of rheumatoid arthritis should be a state of clinical remission	1. The primary target for treatment of rheumatoid arthritis should be a state of clinical remission
2. Clinical remission is defined as the absence of signs and symptoms of significant inflammatory disease activity	2. Clinical remission is defined as the absence of signs and symptoms of significant inflammatory disease activity
3. While remission should be a clear target, low-disease activity may be an acceptable alternative therapeutic goal, particularly in long-standing disease	3. While remission should be a clear target, based on available evidence low-disease activity may be an acceptable alternative therapeutic goal, particularly in established long-standing disease
4 The use of validated composite measures of disease activity, which include joint assessments, is needed in routine clinical practice to guide treatment decisions	6. The use of validated composite measures of disease activity, which include joint assessments, is needed in routine clinical practice to guide treatment decisions
5 The choice of the (composite) measure of disease activity and the target value should be influenced by comorbidities, patient factors and drug-related risks	9. The choice of the (composite) measure of disease activity and the level of the target value may be influenced by consideration of comorbidities, patient factors and drug-related risks
6. Measures of disease activity must be obtained and documented regularly, as frequently as monthly for patients with high/moderate disease activity or less frequently (such as every six months) for patients in sustained low-disease activity or remission	5. Measures of disease activity must be obtained and documented regularly, as frequently as monthly for patients with high/moderate disease activity or less frequently (such as every 3–6 months) for patients in sustained low-disease activity or remission
7. Structural changes, functional impairment and comorbidity should be considered when making clinical decisions, in addition to assessing composite measures of disease activity	7. Structural changes and functional impairment should be considered when making clinical decisions, in addition to assessing composite measures of disease activity
8. Until the desired treatment target is reached, drug therapy should be adjusted at least every three months*	4. Until the desired treatment target is reached, drug therapy should be adjusted at least every three months
9. The desired treatment target should be maintained throughout the remaining course of the disease	8. The desired treatment target should be maintained throughout the remaining course of the disease
10. The rheumatologist should involve the patient in setting the treatment target and the strategy to reach this target	10. The patient has to be appropriately informed about the treatment target and the strategy planned to reach this target under the supervision of the rheumatologist

The actual changes are highlighted in the online supplementary table.
*As worded, these recommendations constitute solely a brief summary of the discussions on individual aspects of the Task Force's activity. The Task Force specifies that these recommendations must not be interpreted without taking the respective text accompanying each item into account.
†The numbers at the left of the 2010 recommendations refer to the original numbering at that time.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2010 [30]. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. NICE technology appraisal guidance 195	1) Rituximab in combination with MTX is recommended as an option for the treatment of adults with severe active RA who have had an inadequate response to, or are intolerant of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor. Treatment with rituximab should be given no more frequently than every 6 months. 2) Treatment with rituximab in combination with MTX should be continued only if there is an adequate response following initiation of therapy and if an adequate response is maintained following retreat-ment with a dosing interval of at least 6 months. An adequate response is defined as an improvement in DAS28 of 1.2 points or more. 3) Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept, each in combination with MTX, are recommended as treatment options only for adults with severe active RA who have had an inadequate response to, or have an intolerance of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor, and who cannot receive rituximab therapy because they have a contraindication to rituximab, or when rituximab is withdrawn because of an AE. 4) Adalimumab monotherapy and etanercept monotherapy are recommended as treatment options for adults with severe active RA who have had an inadequate response to, or have an intolerance of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor, and who cannot receive rituximab therapy because they have a contraindication to MTX, or when MTX is withdrawn because of an AE. 5) Treatment with adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept should be continued only if there is an adequate response (as defined in 1.2) 6 months after initiation of therapy. Treatment should be monitored, with assessment of DAS28, at least every 6 months and continued only if an adequate response is maintained. 6) When using DAS28, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, communication difficulties, or disease characteristics that could adversely affect patient assessment and make any adjustments they consider appropriate. 7) A team experienced in the diagnosis and treatment of RA and working under the supervision of a rheumatologist should initiate, supervise and assess response to treatment with rituximab, adalimumab, etanercept, infliximab or abatacept.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011 [31]. Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of	1) Golimumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of RA in adults whose RA has responded in-adequately to conventional DMARDs only, including methotrexate, if: • it is used as described for other TNF inhibitor treatments in 'Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis' (NICE technology appraisal guidance 130), **and** • the manufacturer provides the 100 mg dose of golimumab at the same cost as the 50 mg dose, agreed as part of the patient access scheme. 2) Golimumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of RA in adults whose RA has responded inadequately to other DMARDs, including a TNF

previous disease-modifying anti-rheumatic drugs. NICE technology appraisal guidance 225	inhibitor, if: • it is used as described for other TNF inhibitor treatments in 'Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor' (NICE technology appraisal guidance 195), **and** • the manufacturer provides the 100 mg dose of golimumab at the same cost as the 50 mg dose, agreed as part of the patient access scheme. 3) When using the DAS28, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, communication difficulties, or disease characteristics that could adversely affect patient assessment and make any adjustments they consider appropriate.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [33]. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE technology appraisal guidance 247	1) Tocilizumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of RA in adults, if: • the disease has responded inadequately to DMARDs **and** it is used as described for TNF inhibitor treatments in 'Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis' (NICE technology appraisal guidance 130), specifically the recommendations on disease activity and choice of treatment **or** • the disease has responded inadequately to DMARDs and a TNF inhibitor and the person cannot receive rituximab because of a contraindication to rituximab, or because rituximab is withdrawn because of an AE, and tocilizumab is used as described for TNF inhibitor treatments in'Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of RA after the failure of a TNF inhibitor' (NICE technology appraisal guidance 195), specifically the recommendations on disease activity **or** • the disease has responded inadequately to one or more TNF inhibitor treatments and to rituximab **and** • the manufacturer provides tocilizumab with the discount agreed as part of the patient access scheme. 2) People currently receiving tocilizumab for the treatment of RA who do not meet the criteria in 1) should have the option to continue treat-ment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

Anlage 1

Patientenrelevante Endpunkte aus IQWiG 2013

Tabelle 15: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien

Patientenrelevante Endpunkte der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien[a]
Remission	▪ ACR 100 ▪ ACR Remission ▪ DAS 28 (CRP)[b] < 2,6, DAS 28 (BSG)[c] < 2,6 ▪ Pinals-Kriterien
Symptomatik der rheumatoiden Arthritis (insbesondere Schmerz, Fatigue, Morgensteifigkeit)	▪ schmerzhafte / empfindliche Gelenke[d] ▪ geschwollene Gelenke ▪ Schmerz (VAS) ▪ globale Erhebung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ▪ allgemeiner Gesundheitszustand des Patienten (VAS) ▪ Morgensteifigkeit ▪ Fatigue (FACIT-F, VAS, FAS) ▪ Schlafqualität (MOS-Schlaf-Fragebogen)
Strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen)	Es konnten keine Zielgrößen der eingeschlossenen Studien diesem patientenrelevanten Endpunkt zugeordnet werden.
Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	▪ HAQ ▪ HAQ-DI ▪ mHAQ ▪ MDHAQ
Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)	▪ WPAI ▪ Fragen zum Arbeitsausfall, zur Arbeitsfähigkeit und zur Leistungsfähigkeit

Patientenrelevante Endpunkte der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien[a]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ SF-36 ▪ SF-12 ▪ EQ-5D ▪ HUI
Gesamtmortalität	Todesfälle
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate Infektionen ▪ Gesamtrate schwerwiegender Infektionen

a: Beschreibung der Instrument siehe Anhang E
b: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters CRP. Im vorliegenden Bericht wird in den Ergebnistabellen vermerkt, welcher Entzündungsparameter verwendet wurde.
c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG. Im vorliegenden Bericht wird in den Ergebnistabellen vermerkt, welcher Entzündungsparameter verwendet wurde.
d: im weiteren Verlauf des vorliegenden Berichts als „schmerzhaft" benannt

ACR: American College of Rheumatology, DAS: Disease Activity Score, EQ-5D: EuroQol-5D, FACIT-F: Funtcional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FAS: Fatigue Assessment Scale, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HUI: Health Utility Index, mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire, MDHAQ: multidimensionaler Health Assessment Questionnaire, MOS: Medical Outcomes Study, SF: Health Survey Short Form, VAS: visuelle Analogskala, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

Anlage 2

Michaud et al. 2015: Übersicht der Ergebnisse bisheriger MA zur Sicherheit von TNF-Inhibitoren

Table 3 Summary of Previous Meta-Analyses on Serious Adverse Events Associated with Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis

Author, Year	Interventions	Included Studies, N	Total Subjects	Study Design	Minimum Duration	SAE (Overall)	Malignancy	Serious Infection	Discontinuation due to AEs
Bongartz, 2006[2]	ADA, INF	9	5,005	RCT	> 12 wks	NA	↑ (RR=3.3)	↑(RR=2.0)	NA
Chen (NICE) , 2006[73]	ADA, ETN, INF	29	9,869	RCT	NA	↔	↔	↔ (overall) ↑ (INF)	↔ (overall) ↑ (INF)
Alonso-Ruiz, 2008[74]	ADA, ETN, INF	13	7,087	RCT	> 24 wks	↔	↔	↔ (overall) ↑ (INF)	↔ (overall) ↑ (ADA, INF) ↓ (ETN)
Bongartz, 2009[75]	ETN	9	3,316	RCT	> 12 wks	NA	↔	NA	NA
Leombruno, 2009[3]	ADA, ETN, INF	23 papers (18 RCTs)	8,808	RCT	> 10 wks	↔	↔	↔ (overall) ↑ (high dose 2x)	NA
Singh, 2009[76]	ADA, ETN, INF, ABT, ANK, RTX	31	NA	RCT	NA	NA	NA	NA	↔ (overall) ↑ (ADA, INF)
Wiens, 2009[77]	ETN	8	2,385	RCT	NA	↔	↔	↔	↔
Wiens, 2009[78]	INF	7	2,129	RCT	NA	↔	↔	↔	↑
Singh (CR), 2010[79]	GLM	4	1,714	RCT/ CCT	NA	↔	↔	↔	↔
Wiens, 2010[80]	ADA, ETN, INF	21	6,503	RCT	NA	↔	↔	↔	↔ (overall) ↑ (ADA, INF)
Askling, 2011[81]	ADA, ETN, INF	74	22,904	RCT	> 4 wks	NA	↔ (overall) ↑ (skin cancer)	NA	NA
Ruiz Garcia (CR), 2011[82]	CZP	5	2,094	RCT	NA	↑ (RR=2.02)	↔	↑ (RR>3)	↑ (RR=1.93)
Singh (CR), 2011*[5]	9 biologics†	160 RCTs, 46 OLEs	60,630	RCT, CCT, OLE	NA	↔	↔	↑ (OR = 1.55 in RA)	↔
Thompson, 2011[4]	ADA, CZP, ETN, GLM, INF	6 (early RA)	3,419	RCT	> 24 wks	NA	↔	↔	NA
Aaltonen, 2012[6]	ADA, CZP, ETN, GLM, INF	40 papers (26 RCTs)	9,862	RCT	NA	↔ (overall) ↑ (CZP)	NA	↔	↔ (overall) ↑ (ADA, CZP, INF) ↓ (ETN, RR = 0.71 compared with control)
Lopez-Olivo, 2012*[7]	9 biologics†	63	29,423	RCT	> 24 wks	NA	↔	NA	NA
Lethaby (CR), 2013[83]	ETN	9	2,842	RCT/CCTs	> 24 wks	↔	↔	↔	↓ (RR=0.53 for ETN + DMARDs vs. DMARD)
Current Study	**ADA, CZP, ETN, GLM, INF**	**44 papers (38 RCTs)**	**17,601**	**RCT**	**> 12 weeks**	**↔ ↑ (CZP)**	**↔**	**↑ (overall) ↑ (ADA, CZP, INF)**	**↑ (overall) ↑ (ADA, CZP, INF) ↓ (ETN, OR = 0.72)**

ADA = adalimumab; CZP = certolizumb pegol; ETN = etanercept; INF = infliximab; GLM = golimumab; ABT = abatacept; ANK = anakinra; RTX = rituximab; TCZ = tocilizumab; MTX = methotrexate; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; RR = relative risk; RD = risk difference; RCT = randomized controlled trial; CCT = controlled Clinical trial; OLE = open-label extension; SAE = serious adverse event; AEs = adverse events; NE = not estimable; NICE = National Institute for Clinical Excellence; CR = Cochrane Reviews.

*The results are based on all indications of the 9 biologics invested in that study, unless marked otherwise.

†ADA, CZP, ETN, GLM, INF, ABT, ANK, RTX and TCZ.

Anlage 3

Evidenzklassifizierung aus *Bykerk 2012*

Table 2. Custom system for assigning level of evidence and strength of recommendation.

Levels of Evidence		Strength of Recommendation	
I	Metaanalyses, systematic reviews of RCT, or individual RCT	A	Strong recommendation: • Direct level I evidence
II	Metaanalysis, systematic reviews of observational studies (cohort/case control studies), or individual observational studies OR RCT subgroup/post-hoc analyses	B	Moderate recommendation: • Direct level II evidence or extrapolated level I evidence
III	Nonanalytic studies, e.g., case reports, case series	C	Weak recommendation • Direct level III evidence or extrapolated level II evidence
IV	Expert opinion	D	Consensus recommendation: • Expert opinion based on very limited evidence
NR	Recommendations are not linked to evidence		

RCT: randomized controlled trial; NR: not reported.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 09.10.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
2	(rheumatoid arthritis):ti (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 08.10.2015

#	Suchfrage
1	"arthritis, rheumatoid/therapy"[MeSH Terms]
2	rheumatoid arthritis[Title]
3	(((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract]
4	(#2 AND #3)
5	(#1 OR #4)
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#5) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))))
8	(#6 OR #7)
9	(#8) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/08"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.10.2015

#	Suchfrage
1	arthritis, rheumatoid[MeSH Terms]
2	rheumatoid arthritis[Title]
3	(#1 OR #2)
4	((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
5	(#3 AND #4)
6	(#5) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/08"[PDAT])

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 14.07.2016**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
2	(rheumatoid arthritis):ti (Word variations have been searched)

3	#1 or #2
4	#1 or #2 Publication Year from 2015 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 14.07.2016

#	Suchfrage
1	"arthritis, rheumatoid/therapy"[MeSH Terms]
2	rheumatoid arthritis[Title]
3	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract]
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
8	(#6) OR #7
9	(#5) AND #8
10	(#9) AND ("2015/10/09"[PDAT] : "2016/07/14"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 14.07.2016

#	Suchfrage
1	arthritis, rheumatoid[MeSH Terms]
2	rheumatoid arthritis[Title]
3	(#1) OR #2
4	((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
5	(#3) AND #4
6	(#5) AND ("2015/10/09"[PDAT] : "2016/07/14"[PDAT])

Literatur

1. **Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordstrom DC, Blom M.** Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. PLoS One 2012;7(1):e30275.

2. **Barra L, Ha A, Sun L, Fonseca C, Pope J.** Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons. Clin Exp Rheumatol 2014;32(3):333-341.

3. **Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al.** Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol 2012;39(8):1559-1582.

4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Biologic response modifier agents as first-line treatment for patients with rheumatoid arthritis: a review of the clinical efficacy, cost-effectiveness and guidelines [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 08.10.2015]. URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/apr-2013/RC0434%20Biologics%20RA%20Final.pdf.

5. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Biologic Switching for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2015. [Zugriff: 14.07.2016]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/dec-2015/RC0732%20Biologic%20Switching%20in%20RA%20Final.pdf.

6. **Chen M, Peng D, Zhang Z, Zuo G, Zhao G.** Efficacy of etanercept for treating the active rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis. Int J Rheum Dis 2015.

7. **Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ.** Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. J Rheumatol 2016;43(5):855-860.

8. **De Oliveira Costa J, Lemos LL, Machado MA, Almeida AM, Kakehasi AM, Araujo VE, et al.** Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rev Bras Reumatol 2015;55(2):146-158.

9. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).** Management der frühen rheumatoiden Arthritis (S3-Leitlinie) [online]. AWMF-Nr. 060-002. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften; 08.2011. [Zugriff: 08.10.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Management_fruehe_rheumatoide_Arthritis_2011-verlaengert.pdf.

10. **Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, et al.** Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid, Beschluss vom 16.8.2007, veröffentlicht am 20.12.2007 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2007. [Zugriff: 07.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-465/2007-08-16-AMR4-Leflunomid_BAnz.pdf.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 4: Therapiehinweis zu Adalimumab, Beschluss vom 21.11.2006, veröffentlicht am 11.07.2007 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2007. [Zugriff: 07.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-346/2006-11-21-AMR4-Adalimumab_BAnz.pdf.

13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Anlage 4 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) - Etanercept, Leflunomid, vom 10.12.1999 [online]. Berlin (GER): G-BA; 1999. [Zugriff: 07.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-400/1999_12_10_AMR_4-Etanercept.pdf.

14. **Golicki D, Newada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Tlustochowicz M.** Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. Pol Arch Med Wewn 2012;122(1-2):22-32.

15. **Graudal N, Hubeck-Graudal T, Faurschou M, Baslund B, Jurgens G.** Combination Therapy With and Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67(11):1487-1495.

16. **Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, Christensen R, Jurgens G.** Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2014;9(9):e106408.

17. **Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C.** Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. BMJ 2016;353:i1777.

18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis; Abschlussbericht; Auftrag A10-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 28.06.2013. [Zugriff: 07.10.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 180). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf.

19. **Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S.** Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis. Health Qual Life Outcomes 2014;12:102.

20. **Kim HL, Lee MY, Park SY, Park SK, Byun JH, Kwon S, et al.** Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF-alpha inhibitor using a Bayesian approach. Arch Pharm Res 2014;37(5):662-670.

21. **Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E.** Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2014;58(12):1649-1657.

22. **Lee YH, Bae SC.** Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Rheum Dis 2015.

23. **Lee YH, Bae SC, Song GG.** The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatol Int 2011;31(11):1493-1499.

24. **Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell LJ, Burls A, Tugwell P, Wells GA.** Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013; (5):Cd004525. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004525.pub2/abstract.

25. **Liu Y, Fan W, Chen H, Yu MX.** Risk of breast cancer and total malignancies in rheumatoid arthritis patients undergoing TNF-alpha antagonist therapy: a meta-analysis of randomized control trials. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(8):3403-3410.

26. **Lopez-Olivo MA, Amezaga UM, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME.** Rituximab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015; (1):Cd007356. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007356.pub2/abstract.

27. **Machado MA, Maciel AA, de Lemos LL, Costa JO, Kakehasi AM, Andrade EI, et al.** Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Rev Bras Reumatol 2013;53(5):419-430.

28. **Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al.** Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the

failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2011;15(14):1-278.

29. **Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK.** The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. Am J Med 2014;127(12):1208-1232.

30. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor [online]. London (GBR): NICE; 08.2010. [Zugriff: 07.10.2015]. (NICE technology appraisal guidance; Band 195). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta195/resources/guidance-adalimumab-etanercept-infliximab-rituximab-and-abatacept-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-after-the-failure-of-a-tnf-inhibitor-pdf.

31. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs [online]. London (GBR): NICE; 06.2011. [Zugriff: 07.10.2015]. (NICE technology appraisal guidance; Band 225). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta225/resources/guidance-golimumab-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-after-the-failure-of-previous-diseasemodifying-antirheumatic-drugs-pdf.

32. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Rheumatoid arthritis in adults: management [online]. Last updated: 12.2015. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 14.07.2016]. (Clinical guideline; Band 79). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525.

33. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis [online]. London (GBR): NICE; 02.2012. [Zugriff: 07.10.2015]. (NICE technology appraisal guidance; Band 247). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta247/resources/guidance-tocilizumab-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance-198-pdf.

34. **Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, Spurden D, Bird A.** Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. Biologics 2012;6:429-464.

35. **Poiroux L, Allanore Y, Kahan A, Avouac J.** All-cause Mortality Associated with TNF-alpha Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Med 2015;128(12):1367-1373 e1361.

36. **Ruiz GV, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Vela CP, Bort-Marti S, et al.** Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2014; (9):Cd007649. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007649.pub3/abstract.

37. **Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB.** Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor alpha inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. Ann Rheum Dis 2012;71(8):1303-1308.

38. **Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O'Keeffe AG, Ma M, Walker D, et al.** Randomised controlled trial of tumour necrosis factor inhibitors against combination intensive therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: the TACIT trial and associated systematic reviews. Health Technol Assess 2014;18(66):i-xxiv, 1-164.

39. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of early rheumatoid arthritis [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 02.2011. [Zugriff: 07.10.2015]. (SIGN publication; Band 123). URL: www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf.

40. **Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al.** Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015;386(9990):258-265.

41. **Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al.** 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(5):625-639.

42. **Singh JA, Hossain A, Tanjong GE, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, et al.** Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016; (5):Cd012183. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012183/abstract.

43. **Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al.** 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016;68(1):1-25.

44. **Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al.** Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2016;75(1):3-15.

45. **Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73(3):492-509.

46. **Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al.** Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2016;20(35):1-610.

47. **Zhou Q, Zhou Y, Chen H, Wang Z, Tang Z, Liu J.** The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med 2014;7(11):3870-3880.