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 1. November 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen 14
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 14
2.4 Therapiekosten 15
3. Bürokratiekosten 20
4. Verfahrensablauf 20
5. Beschluss 22
6. Anhang 31
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 31

B. Bewertungsverfahren 39

1. Bewertungsgrundlagen 39
2. Bewertungsentscheidung 39
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 39
2.2 Nutzenbewertung 39
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 39
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 39
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 39
2.2.4 Therapiekosten 39

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 40

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 41
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 46

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 47
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 47
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 49
5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH 49
5.2 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH 96
5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 101
5.4 Stellungnahme des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen e.V. 107
5.5 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 115
5.6 Stellungnahme der Roche Pharma AG 125
5.7 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 129
5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. 139
5.9 Stellungnahme der Amgen GbmH 146
5.10 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. 153
5.11 Stellungnahme des RABBIT - Register am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin 159
D. Anlagen 168
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 168
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 180
3. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung der Pfizer Pharma GmbH 181

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 5 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Tofacitinib ist der 1. Mai 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO am 30. April 2018 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 2018 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.

Da der Erstbeschluss des G-BA vom 19. Oktober 2017 nur für Patientengruppe b2 eine Befristung vorsieht, wird nachfolgend nur für Patientengruppe b2 eine Neubewertung nach Fristablauf durchgeführt.

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

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

b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

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

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.

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

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, 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 liegen drei Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis vor, für Baricitinib vom 21. September 2017, für Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 sowie für Sarilumab vom 15. Februar 2018.

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 Vorbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 6. Juni 2018 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 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. Im vorliegenden Fall wird eine

[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

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

Zusammenfassung zu einer Patientengruppe als gerechtfertigt angesehen, da das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert mehr für den Therapieverlauf besitzen. 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[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 in Kombination mit MTX. Gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab - jeweils in Kombination mit MTX - 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. 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 als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. bDMARD sollten grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und die Bildung von neutralisierenden „Anti-Drug-Antibodies“ reduziert ist. Nur für Patienten, die MTX nicht vertragen oder die eine MTX-Kontraindikation haben, kommt eine Monotherapie mit einem bDMARD in Frage. Die Datenlage zur Monotherapie mit dem anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab bei MTX-Unverträglichkeit wird auch in Anbetracht des Sicherheitsprofils von Tocilizumab aktuell nicht als ausreichend bewertet, um die ebenfalls in Monotherapie zugelassenen TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Certolizumab pegol in dieser Situation (Patientenpopulation b1) als weniger zweckmäßige Alternativen zu betrachten, sodass auch in diesem Fall alle zugelassenen bDMARD als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. 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 gleichermaßen zweckmäßig.

Der JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib 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:

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

b2) Für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX nicht belegt.

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. Auch wird nachfolgend für diejenigen Endpunkte, für die eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD möglich war, auf die Ergebnisse der Metaanalyse abgestellt.

Der pU legt für die aktuelle Bewertung lediglich die Daten für die Gesamtpopulation der relevanten Studienarme dar, obwohl Daten für die relevanten Teilpopulationen vorhanden wären. Von der Gesamtpopulation umfasst sind auch Patienten, die bereits mit einem bDMARD vorbehandelt sind.
Da in den Gesamtpopulationen der Studien nur < 10 % der Patienten nicht der Fragestellung entsprechen, können die Daten der Gesamtpopulation jedoch herangezogen werden. Somit werden abweichend zur Erstbewertung die Gesamtpopulationen *(Full Analysis Set* Safety- bzw. Wirksamkeitspopulation) der jeweiligen Studienarme den Auswertungen zugrunde gelegt. Somit fließen die primäre Auswertung überwiegend Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem oder mehreren cDMARDs (hier MTX) ein [für die Studie ORAL STANDARD insg. 408 Patienten (n=198 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=199 im Adalimumab+MTX-Arm) sowie für die Studie ORAL STATEGY insgesamt 766 Patienten (n=376 im Tofacitinib+MTX-Arm, n=386 im Adalimumab+MTX-Arm)].

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation b2

Mortalität

Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Die Morbidität wird vom pharmazeutischen Unternehmer erhoben mittels Remission, niedriger Krankheitsaktivität, krankheitsspezifischer Symptome, patientenberichteter Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus sowie Gesundheitszustand.

Remission (CDAI ≤ 2,8; SDAI ≤ 3,3; boolesche Definition nach ACR-EULAR)

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. Daher 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 unter Tofacitinib+MTX oder Adalimumab+MTX annähend gleich viele Patienten eine Remission (Metaanalyse - Gesamt-RR: 1,14 [0,88; 1,49]; p-Wert=0,324).

Der Endpunkt „Remission“ wurde in beiden Studien darüber hinaus u.a. über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Für den Endpunkt „Remission“ zeigten analog zu den Ergebnissen der Operationalisierung als *CDAI ≤ 2,8* weder die Operationalisierung als SDAI ≤ 3,3, noch die Operationalisierung über die boolesche Definition nach ACR-EULAR statistisch signifikante Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. 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; DAS28-4 CRP ≤ 3,2, SDAI ≤ 11, CDAI ≤ 10)

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 in der Metaanalyse der beiden Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten des Interventionsarm Tofacitinib+MTX gegenüber dem Vergleichsarm Adalimumab+MTX (Gesamt-RR: 0,79 [0,65; 0,95]; p-Wert=0,013).

Der Effekt zuungunsten von Tofacitinib + MTX wird aber weder von der Operationalisierung DAS28-4 C-reaktives-Protein (DAS28-4 CRP) ≤ 3,2 noch von den Operationalisierungen SDAI ≤ 11 oder CDAI ≤ 10 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 in der Metaanalyse kein 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 in der metaanalytischen Betrachtung der beiden Studien kein 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). Die über die VAS erhobene Schmerzintensität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. In der Metaanalyse der beiden Studien zeigt sich für die mittlere Veränderung kein 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.

In der Metaanalyse zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.

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 der Metaanalyse 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 in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied 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 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.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand, erfasst mittels EQ-5D VAS, zeigt sich in der Studie ORAL STRATEGY kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX. In der Studie ORAL STANDARD wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Lebensqualität

Health Survey Short Form 36 (SF-36) (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 Punkte)

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 vorgelegten

Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 5 werden für die Nutzenbewertung in der Indikation rheumatoide Arthritis als valide herangezogen.

SF-36v2 akut-körperlicher und psychischer Summenscore

In den Auswertungen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im körperlichen und psychischen Summenscore zeigt sich für die Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten eines der beiden Therapieregimes.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Metaanalyse.

Abbruch wegen UE, Infektionen

Für die patientenrelevanten Endpunkte Abbruch wegen UE sowie Infektionen ergibt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Schwerwiegende Infektionen (SOC; SIE)

Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen liegen die Ergebnisse aus zwei verschiedenen Operationalisierungen vor.

Für die Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX in der Metaanalyse (Gesamt-RR: 2,60 [1,21; 5,57]; p-Wert=0,014).

Die a priori geplante und bei der rheumatoiden Arthritis gebräuchliche Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als serious infection event (SIE) erfasst im Gegensatz zur SUE-Operationalisierung auch solche Infektionen, bei denen eine parenterale, nicht stationäre Antibiotikatherapie erforderlich ist. Bei der Auswertung der SIE-Daten zeigte sich in der Metaanalyse für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gesamt-RR: 1,81 [0,95; 3,46]; p-Wert=0,070; siehe auch Addendum).

Da in der vorliegenden Indikation über die Operationalisierung SIE auch schwerwiegende Infektionen erfasst werden, die über die SUE „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ hinausgehen, wird sie als die hier relevantere Operationalisierung angesehen. Insgesamt wird daher für den Endpunkt weder ein Vor-, noch ein Nachteil abgeleitet.

<u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2</u>

Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen, liegen Auswertungen der beiden Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD inklusive einer Metaanalyse beider Studien vor.

Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Remission, niedrige Krankheitsaktivität, Fatigue, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität,

geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke, körperlicher Funktionsstatus oder den Gesundheitszustand) sowie Lebensqualität keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX.

Auch in der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile ableiten.

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.

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 die vorangegangenen Beschlüsse des G-BA im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017[4] 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: 10. Oktober 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.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] Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib; Beschluss vom 19. Oktober 2017 zu Tofacitinib; Beschluss vom 15. Februar 2018 zu Sarilumab.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2018).

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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tofacitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie b2			
Abatacept	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 2 Wochen	26	1
Certolizumab pegol	kontinuierlich, 1 x alle 2 Wochen	26	1
Etanercept	kontinuierlich, 2 x wöchentlich	104	1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1

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 77 kg[5], entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosie-rung	Dosis/Patient/ Behandlungs-tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patient/Jahr	Jahresdurch-schnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib	2x 5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Methotrexat	7,5 mg – 20 mg	7,5 mg – 20 mg	1x 7,5 mg – 2 x 10 mg	52	52 x 7,5 mg – 104 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie b2					
Abatacept	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52	52 x 125 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26	26 x 40 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26	26 x 200 mg
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104	104 x 25 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Methotrexat	7,5 mg – 20 mg	7,5 mg – 20 mg	1x 7,5 mg – 2 x 10 mg	52	52 x 7,5 mg – 104 x 10 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52	52 x 162 mg

[5] Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 08.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib	182 Filmtabletten à 5 mg	3.877,14 €	1,77 €	0,00 €	3.875,37 €
Methotrexat 7,5 mg[6]	30 Tabletten 7,5 mg	33,42 €	1,77 €	1,77 €	29,88 €
Methotrexat 10 mg[6]	30 Tabletten 10 mg	41,29 €	1,77 €	2,40 €	37,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie b2					
Abatacept	12 Fertigpens à 125 mg	4.492,96 €	1,77 €	253,32 €	4.237,87 €
Adalimumab	6 Fertigpens à 40 mg	5.324,49 €	1,77 €	300,81 €	5.021,91 €
Certolizumab pegol	6 Fertigpens à 200 mg	4.692,40 €	1,77 €	264,71 €	4.425,92 €
Etanercept	24 Fertigspritzen mit 25 mg	4.231,34 €	1,77 €	238,38 €	3.991,19 €
Golimumab	3 Fertigspritzen à 50 mg	5.403,50 €	1,77 €	305,32 €	5.096,41 €
Methotrexat 7,5 mg[6]	30 Tabletten à 7,5 mg	33,42 €	1,77 €	1,77 €	29,88 €
Methotrexat 10 mg[6]	30 Tabletten à 10 mg	41,29 €	1,77 €	2,40 €	37,12 €
Tocilizumab	12 Fertigpens à 162 mg	5.324,49 €	1,77 €	300,81 €	5.021,91 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018

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

[6] Festbetrag der Stufe 1.

(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 Patientenpopulation b (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept, Tocilizumab) 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.

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

Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Tofacitinib ebenfalls erforderlich.

Da für die Patientenpopulation b daher kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf eine 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[7] . 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				
Tofacitinib Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab	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	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,19 €	16,19 €

[7] „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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab				
Tofacitinib Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)[8]	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823)[9]	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Rechtshängiger Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. 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, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

[8] Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv
[9] Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

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. Das Plenum hat mit Beschlussfassung in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 30. April 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2018 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 27. Juli 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 11. September 2018 statt.

Mit Schreiben vom 11. September 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 4. Oktober 2018 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 23. Oktober 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Plenum	19. Oktober 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Beschlussfassung
AG § 35a	4. September 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. September 2018 1. Oktober 2018 16. Oktober 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. November 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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 (Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 1. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 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 1. November 2018 (BAnz AT 21.11.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff „Tofacitinib“ in der Fassung des Beschlusses vom 19. Oktober 2017 (BAnz AT 21.11.2017 B1) wie folgt geändert:

1. In Nummer 1 Abschnitt „Studienergebnisse nach Endpunkten“ werden die Angaben zu Buchstabe b2 durch folgende Angaben ersetzt:

„b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Ergebnisse der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (zwei Phase-III-RCTs Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX; Datenschnitt jeweils zu Woche 52) sowie der Metaanalyse[10]

[10] *Full Analysis Set* Safety- bzw. Wirksamkeitspopulation; Die Patientenzahlen basieren auf der FAS-Wirksamkeits-Gesamtpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. Für die ORAL STRATEGY-Studie entspricht die FAS-Sicherheits- der FAS-Wirksamkeitspopulation. In der ORAL STANDARD-Studie wurden 3 bzw. 2 Patientinnen und Patienten (Tofacitinib + MTX- bzw. Adalimumab + MTX-Arm) aufgrund Nichteinhaltung von GCP-Richtlinien des Studienzentrums von Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	0 (0)	201	1 (0,5)	n. b.
ORAL STRATEGY	376	0 (0)	386	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Morbidität					
Remission (CDAI ≤ 2,8) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	28 (14,5)	197	23 (11,7)	1,24 [0,74; 2,08]; 0,408
ORAL STRATEGY	376	70 (18,6)	386	65 (16,8)	1,11 [0,81; 1,50]; 0,521
Gesamt					1,14 [0,88; 1,49]; 0,324[a]
Remission (SDAI ≤ 3,3) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	28 (14,5)	197	25 (12,7)	1,14 [0,69; 1,89]; 0,601
ORAL STRATEGY	376	61 (16,2)	386	62 (16,1)	1,01 [0,73; 1,40]; 0,952
Gesamt					1,05 [0,80; 1,38]; 0,733[a]
Remission (boolesche Definition) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	20 (10,4)	197	17 (8,6)	1,20 [0,65; 2,22]; 0,560
ORAL STRATEGY	376	49 (13,0)	386	47 (12,2)	1,07 [0,74; 1,56]; 0,722
Gesamt					1,11 [0,80; 1,52]; 0,540[a]
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	174	35 (20,1)	176	50 (28,4)	0,71 [0,49; 1,03]; 0,073
ORAL STRATEGY	376	102 (27,1)	386	128 (33,2)	0,82 [0,66; 1,02]; 0,071
Gesamt					0,79 [0,65; 095]; 0,013[a]
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 CRP ≤ 3,2) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	88 (45,6)	197	86 (43,7)	1,04 [0,84; 1,30]; 0,700

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
ORAL STRATEGY	376	175 (46,5)	386	201 (52,1)	0,89 [0,77; 1,03]; 0,128
Gesamt					0,94 [0,83; 1,06]; 0,308[a]
niedrige Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	88 (45,6)	197	75 (38,1)	1,20 [0,95; 1,52]; 0,133
ORAL STRATEGY	376	187 (49,7)	386	204 (52,8)	0,94 [0,82; 1,08]; 0,390
Gesamt					1,01 [0,90; 1,14]; 0,868[a]
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	86 (44,6)	197	73 (37,1)	1,20 [0,95; 1,53]; 0,133
ORAL STRATEGY	376	188 (50,0)	386	202 (52,3)	0,96 [0,83; 1,10]; 0,520
Gesamt					1,02 [0,91; 1,15]; 0,734[a]
druckschmerzhafte Gelenke[b] (≤ 1) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	54 (28,0)	197	60 (30,5)	0,92 [0,67; 1,25]; 0,591
ORAL STRATEGY	376	134 (35,6)	386	147 (38,1)	0,94 [0,78; 1,13]; 0,485
Gesamt					0,93 [0,79; 1,09]; 0,379[a]
geschwollene Gelenke[b] (≤ 1) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	83 (43,0)	197	77 (39,1)	1,10 [0,87; 1,40]; 0,432
ORAL STRATEGY	376	190 (50,5)	386	203 (52,6)	0,96 [0,84; 1,10]; 0,570
Gesamt					1,00 [0,89; 1,13]; 0,990[a]
Fatigue (FACIT-Fatigue)[c] (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	97 (50,3)	197	103 (52,3)	0,96 [0,79; 1,17]; 0,689
ORAL STRATEGY	376	223 (59,3)	386	219 (56,7)	1,05 [0,93; 1,18]; 0,472
Gesamt					1,02 [0,92; 1,13]; 0,728[a]

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)[d] (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	113 (58,6)	197	121 (61,4)	0,95 [0,81; 1,12]; 0,563
ORAL STRATEGY	376	241 (64,1)	386	247 (64,0)	1,00 [0,90; 1,11]; 0,976
Gesamt					0,99 [0,90; 1,08]; 0,751[a]

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N[e]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Ände-rung Studien ende MW (SD)	N[e]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Ände-rung Studien ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert[f]
Morbidität							
Schmerz (VAS)[g] (Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	148	59,19 (21,09)	−31,13 (22,60)[f]	158	56,29 (21,97)	−29,66 (22,71)[f]	−1,47 [−6,26; 3,31]; 0,545
ORAL STRATEGY	311	60,67 (22,38)	−33,30 (21,97)[f]	314	60,61 (22,55)	−31,65 (21,88)[f]	−1,65 [−5,05; 1,74]; 0,340
Gesamt							−1,60 [−4,44; 1,25]; 0,272[h]
Krankheitsaktivität (VAS) - globale Einschätzung durch die Patienten[g] (Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	147	60,04 (21,42)	−31,68 (23,27)[f]	158	57,06 (22,26)	−27,76 (23,44)[f]	−3,92 [−8,87; 1,03]; 0,120
ORAL STRATEGY	311	61,68 (22,02)	−33,40 (22,12)[f]	314	60,21 (23,53)	−31,82 (22,05)[f]	−1,58 [−5,00; 1,84]; 0,366

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N[e]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N[e]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert[f]
Gesamt							−2,29 [−5,18; 0,60]; 0,121[h]
Gesundheitszustand[i] (EQ-5D-VAS) (Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	Endpunkt nicht erhoben						
ORAL STRATEGY	311	48,11 (21,13)	24,57 (25,49)	314	45,81 (22,73)	25,31 (26,01)	0,73 [−2,21; 3,67]; 0,628
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)							
ORAL STANDARD	keine verwertbaren Daten						
ORAL STRATEGY	Endpunkt nicht erhoben						

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2 akut[j] körperlicher Summenscore (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	99 (51,3)	197	102 (51,8)	0,99 [0,82; 1,20]; 0,924
ORAL STRATEGY	376	223 (59,3)	386	215 (55,7)	1,06 [0,94; 1,20]; 0,314
Gesamt					1,04 [0,94; 1,15]; 0,447[a]
SF-36v2 akut[j] psychischer Summenscore (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	66 (34,2)	197	68 (34,5)	0,99 [0,75; 1,30]; 0,947

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
ORAL STRATEGY	376	169 (45,0)	386	154 (39,9)	1,13 [0,95; 1,33]; 0,159
Gesamt					1,08 [0,94; 1,25]; 0,261[a]

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt; Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	148 (73,6)	201	146 (72,6)	–
ORAL STRATEGY	376	231 (61,4)	386	253 (65,5)	–
SUE (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	32 (15,9)	201	18 (9,0)	1,78 [1,03; 3,06]; 0,038
ORAL STRATEGY	376	27 (7,2)	386	24 (6,2)	1,15 [0,68; 1,96]; 0,595
Gesamt					1,42 [0,98; 2,08]; 0,067[a]
Abbruch wegen UE (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	24 (11,9)	201	22 (11,0)	1,09 [0,63; 1,88]; 0,754
ORAL STRATEGY	376	26 (6,9)	386	37 (9,6)	0,72 [0,45; 1,17]; 0,183
Gesamt					0,86 [0,60; 1,23]; 0,411[a]
Infektionen (Gesamtpopulation)[k]					
ORAL STANDARD	201	79 (39,3)	201	72 (35,8)	1,10 [0,85; 1,41]; 0,471
ORAL STRATEGY	376	123 (32,7)	386	128 (33,2)	0,99 [0,81; 1,21]; 0,895

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt					1,03 [0,88; 1,20]; 0,744[a]
schwerwiegende Infektionen (SOC[l]; Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	11 (5,5)	201	3 (1,5)	3,67 [1,04; 12,95]; 0,044
ORAL STRATEGY	376	12 (3,2)	386	6 (1,6)	2,05 [0,78; 5,41]; 0,146
Gesamt					2,60 [1,21; 5,57]; 0,014[m]
schwerwiegende Infektionen (SIE; Gesamtpopulation)[n]					
ORAL STANDARD	201	11 (5,5)[o]	201	5 (2,5)[o]	2,20 [0,78; 6,22][p]; 0,130[q]
ORAL STRATEGY	376	14 (3,7)[o]	386	9 (2,3)[o]	1,60 [0,70; 3,64][p]; 0,270[q]
Gesamt					1,81 [0,95; 3,46]; 0,070[r]

a: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt
b: basierend auf 28 Gelenken
c: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte
d: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte
e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
f: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient)
g: eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib + MTX.
h: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt
i: eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib + MTX.
j: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte
k: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.
l: Operationalisiert als SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
m: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt
n: Operationalisiert als Infektionen, die eine parenterale Antibiotikagabe oder Hospitalisierung erfordern oder ein anderes SUE-Kriterium erfüllen. Daten aus dem Addendum des IQWiG entnommen.
o: eigene Berechnung des IQWiG
p: eigene Berechnung des IQWiG, asymptotisch
q: eigene Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994.]. Diskrepanzen zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) können sich aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden ergeben
r: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel

ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28-4: Disease-Activity-Score-28-4; EULAR: European League Against Rheumatism;

ESR: Erythrozytensedimentationsrate; 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; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SIE: serious infection event; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

“

2. In Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wird die Angabe

„(letzter Zugriff: 21. September 2017):
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf“

durch die Angabe

„(letzter Zugriff: 10. Oktober 2018):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf” ersetzt.

3. In Nummer 4 wird die Tabelle zu „Patientenpopulation b2“ durch folgende Tabelle ersetzt:

„Patientenpopulation b2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib Methotrexat Gesamt	15.544,07 € 51,79 € - 128,68 € 15.595,86 € – 15.672,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Abatacept MTX Gesamt	18.364,10 € 51,79 € – 128,68 € 18.415,90 € – 18.492,78 €
Adalimumab MTX Gesamt	21.761,61 € 51,79 € – 128,68 € 21.813,40 € – 21.890,29 €
Certolizumab Pegol MTX Gesamt	19.178,99 € 51,79 € – 128,68 € 19.230,78 € – 19.307,67 €
Etanercept MTX Gesamt	17.295,16 € 51,79 € – 128,68 € 17.346,95 € – 17.423,84 €
Golimumab MTX Gesamt	20.385,64 € 51,79 € – 128,68 € 20.437,43 € – 20.514,32 €
Tocilizumab MTX Gesamt	21.761,61 € 51,79 € – 128,68 € 21.813,40 € – 21.890,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.10.2018)“

4. Die Bestimmung zum Inkrafttreten in II. Nummer 2. wird aufgehoben.

II. Die Änderungen treten am Tag ihrer Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. November 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 1. November 2018

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 Montag, 10. Dezember 2018
BAnz AT 10.12.2018 B4

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 (Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 1. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 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 1. November 2018 (BAnz AT 21.11.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff „Tofacitinib" in der Fassung des Beschlusses vom 19. Oktober 2017 (BAnz AT 21.11.2017 B1) wie folgt geändert:

1. In Nummer 1 Abschnitt „Studienergebnisse nach Endpunkten" werden die Angaben zu Buchstabe b2 durch folgende Angaben ersetzt:

„b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Ergebnisse der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (zwei Phase-III-RCTs Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX; Datenschnitt jeweils zu Woche 52) sowie der Metaanalyse[1]

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	0 (0)	201	1 (0,5)	n. b.
ORAL STRATEGY	376	0 (0)	386	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Morbidität					
Remission (CDAI ≤ 2,8) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	28 (14,5)	197	23 (11,7)	1,24 [0,74; 2,08]; 0,408
ORAL STRATEGY	376	70 (18,6)	386	65 (16,8)	1,11 [0,81; 1,50]; 0,521
Gesamt					1,14 [0,88; 1,49]; 0,324[a]

[1] *Full Analysis Set* Safety- bzw. Wirksamkeitspopulation; Die Patientenzahlen basieren auf der FAS-Wirksamkeits-Gesamtpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. Für die ORAL STRATEGY-Studie entspricht die FAS-Sicherheits- der FAS-Wirksamkeitspopulation. In der ORAL STANDARD-Studie wurden 3 bzw. 2 Patientinnen und Patienten (Tofacitinib + MTX- bzw. Adalimumab + MTX-Arm) aufgrund Nichteinhaltung von GCP-Richtlinien des Studienzentrums von Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Remission (SDAI ≤ 3,3) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	28 (14,5)	197	25 (12,7)	1,14 [0,69; 1,89]; 0,601
ORAL STRATEGY	376	61 (16,2)	386	62 (16,1)	1,01 [0,73; 1,40]; 0,952
Gesamt					1,05 [0,80; 1,38]; 0,733[a]
Remission (boolesche Definition) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	20 (10,4)	197	17 (8,6)	1,20 [0,65; 2,22]; 0,560
ORAL STRATEGY	376	49 (13,0)	386	47 (12,2)	1,07 [0,74; 1,56]; 0,722
Gesamt					1,11 [0,80; 1,52]; 0,540[a]
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	174	35 (20,1)	176	50 (28,4)	0,71 [0,49; 1,03]; 0,073
ORAL STRATEGY	376	102 (27,1)	386	128 (33,2)	0,82 [0,66; 1,02]; 0,071
Gesamt					0,79 [0,65; 0,95]; 0,013[a]
niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 CRP ≤ 3,2) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	88 (45,6)	197	86 (43,7)	1,04 [0,84; 1,30]; 0,700
ORAL STRATEGY	376	175 (46,5)	386	201 (52,1)	0,89 [0,77; 1,03]; 0,128
Gesamt					0,94 [0,83; 1,06]; 0,308[a]
niedrige Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	88 (45,6)	197	75 (38,1)	1,20 [0,95; 1,52]; 0,133
ORAL STRATEGY	376	187 (49,7)	386	204 (52,8)	0,94 [0,82; 1,08]; 0,390
Gesamt					1,01 [0,90; 1,14]; 0,868[a]

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	86 (44,6)	197	73 (37,1)	1,20 [0,95; 1,53]; 0,133
ORAL STRATEGY	376	188 (50,0)	386	202 (52,3)	0,96 [0,83; 1,10]; 0,520
Gesamt					1,02 [0,91; 1,15]; 0,734[a]
druckschmerzhafte Gelenke[b] (≤ 1) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	54 (28,0)	197	60 (30,5)	0,92 [0,67; 1,25]; 0,591
ORAL STRATEGY	376	134 (35,6)	386	147 (38,1)	0,94 [0,78; 1,13]; 0,485
Gesamt					0,93 [0,79; 1,09]; 0,379[a]
geschwollene Gelenke[b] (≤ 1) (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	83 (43,0)	197	77 (39,1)	1,10 [0,87; 1,40]; 0,432
ORAL STRATEGY	376	190 (50,5)	386	203 (52,6)	0,96 [0,84; 1,10]; 0,570
Gesamt					1,00 [0,89; 1,13]; 0,990[a]
Fatigue (FACIT-Fatigue)[c] (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	97 (50,3)	197	103 (52,3)	0,96 [0,79; 1,17]; 0,689
ORAL STRATEGY	376	223 (59,3)	386	219 (56,7)	1,05 [0,93; 1,18]; 0,472
Gesamt					1,02 [0,92; 1,13]; 0,728[a]
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)[d] (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	113 (58,6)	197	121 (61,4)	0,95 [0,81; 1,12]; 0,563
ORAL STRATEGY	376	241 (64,1)	386	247 (64,0)	1,00 [0,90; 1,11]; 0,976

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt					0,99 [0,90; 1,08]; 0,751[a]

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N*	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N*	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert[f]
Morbidität							
Schmerz (VAS)[β] (Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	148	59,19 (21,09)	–31,13 (22,60)[f]	158	56,29 (21,97)	–29,66 (22,71)[f]	–1,47 [–6,26; 3,31]; 0,545
ORAL STRATEGY	311	60,67 (22,38)	–33,30 (21,97)[f]	314	60,61 (22,55)	–31,65 (21,88)[f]	–1,65 [–5,05; 1,74]; 0,340
Gesamt							–1,60 [–4,44; 1,25]; 0,272[h]
Krankheitsaktivität (VAS) – globale Einschätzung durch die Patienten[g] (Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	147	60,04 (21,42)	–31,68 (23,27)[f]	158	57,06 (22,26)	–27,76 (23,44)[f]	–3,92 [–8,87; 1,03]; 0,120
ORAL STRATEGY	311	61,68 (22,02)	–33,40 (22,12)[f]	314	60,21 (23,53)	–31,82 (22,05)[f]	–1,58 [–5,00; 1,84]; 0,366
Gesamt							–2,29 [–5,18; 0,60]; 0,121[h]
Gesundheitszustand[i] (EQ-5D-VAS) (Gesamtpopulation)							
ORAL STANDARD	Endpunkt nicht erhoben						
ORAL STRATEGY	311	48,11 (21,13)	24,57 (25,49)	314	45,81 (22,73)	25,31 (26,01)	0,73 [–2,21; 3,67]; 0,628
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)							
ORAL STANDARD	keine verwertbaren Daten						
ORAL STRATEGY	Endpunkt nicht erhoben						

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2 akut[j] körperlicher Summenscore (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	99 (51,3)	197	102 (51,8)	0,99 [0,82; 1,20]; 0,924

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
ORAL STRATEGY	376	223 (59,3)	386	215 (55,7)	1,06 [0,94; 1,20]; 0,314
Gesamt					1,04 [0,94; 1,15]; 0,447[a]
SF-36v2 akut[j] psychischer Summenscore (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	193	66 (34,2)	197	68 (34,5)	0,99 [0,75; 1,30]; 0,947
ORAL STRATEGY	376	169 (45,0)	386	154 (39,9)	1,13 [0,95; 1,33]; 0,159
Gesamt					1,08 [0,94; 1,25]; 0,261[a]
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt; Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	148 (73,6)	201	146 (72,6)	–
ORAL STRATEGY	376	231 (61,4)	386	253 (65,5)	–
SUE (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	32 (15,9)	201	18 (9,0)	1,78 [1,03; 3,06]; 0,038
ORAL STRATEGY	376	27 (7,2)	386	24 (6,2)	1,15 [0,68; 1,96]; 0,595
Gesamt					1,42 [0,98; 2,08]; 0,067[a]
Abbruch wegen UE (Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	24 (11,9)	201	22 (11,0)	1,09 [0,63; 1,88]; 0,754
ORAL STRATEGY	376	26 (6,9)	386	37 (9,6)	0,72 [0,45; 1,17]; 0,183
Gesamt					0,86 [0,60; 1,23]; 0,411[a]
Infektionen (Gesamtpopulation)[k]					
ORAL STANDARD	201	79 (39,3)	201	72 (35,8)	1,10 [0,85; 1,41]; 0,471
ORAL STRATEGY	376	123 (32,7)	386	128 (33,2)	0,99 [0,81; 1,21]; 0,895
Gesamt					1,03 [0,88; 1,20]; 0,744[a]

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
schwerwiegende Infektionen (SOC[j]; Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	11 (5,5)	201	3 (1,5)	3,67 [1,04; 12,95]; 0,044
ORAL STRATEGY	376	12 (3,2)	386	6 (1,6)	2,05 [0,78; 5,41]; 0,146
Gesamt					2,60 [1,21; 5,57]; 0,014[m]
schwerwiegende Infektionen (SIE; Gesamtpopulation)[n]					
ORAL STANDARD	201	11 (5,5)[o]	201	5 (2,5)[o]	2,20 [0,78; 6,22][p]; 0,130[q]
ORAL STRATEGY	376	14 (3,7)[o]	386	9 (2,3)[o]	1,60 [0,70; 3,64][p]; 0,270[q]
Gesamt					1,81 [0,95; 3,46]; 0,070[r]

a: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt

b: basierend auf 28 Gelenken

c: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte

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

e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

f: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient)

g: eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib + MTX.

h: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt

i: eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für Tofacitinib + MTX.

j: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte

k: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

l: Operationalisiert als SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

m: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt

n: Operationalisiert als Infektionen, die eine parenterale Antibiotikagabe oder Hospitalisierung erfordern oder ein anderes SUE-Kriterium erfüllen. Daten aus dem Addendum des IQWiG entnommen.

o: eigene Berechnung des IQWiG

p: eigene Berechnung des IQWiG, asymptotisch

q: eigene Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994.]. Diskrepanzen zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) können sich aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden ergeben

r: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel

ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28-4: Disease-Activity-Score-28-4; EULAR: European League Against Rheumatism; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; 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; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SIE: serious infection event; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus"

2. In Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung" wird die Angabe

„(letzter Zugriff: 21. September 2017):

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

durch die Angabe

„(letzter Zugriff: 10. Oktober 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf"

ersetzt.

3. In Nummer 4 wird die Tabelle zu „Patientenpopulation b2" durch folgende Tabelle ersetzt:

„Patientenpopulation b2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tofacitinib Methotrexat Gesamt	15 544,07 € 51,79 € – 128,68 € 15 595,86 € – 15 672,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Abatacept MTX Gesamt	18 364,10 € 51,79 € – 128,68 € 18 415,90 € – 18 492,78 €
Adalimumab MTX Gesamt	21 761,61 € 51,79 € – 128,68 € 21 813,40 € – 21 890,29 €
Certolizumab Pegol MTX Gesamt	19 178,99 € 51,79 € – 128,68 € 19 230,78 € – 19 307,67 €
Etanercept MTX Gesamt	17 295,16 € 51,79 € – 128,68 € 17 346,95 € – 17 423,84 €
Golimumab MTX Gesamt	20 385,64 € 51,79 € – 128,68 € 20 437,43 € – 20 514,32 €
Tocilizumab MTX Gesamt	21 761,61 € 51,79 € – 128,68 € 21 813,40 € – 21 890,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018)"

4. Die Bestimmung zum Inkrafttreten in Kapitel II Nummer 2 wird aufgehoben.

II.

Die Änderungen treten am Tag ihrer Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. November 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. April 2018 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 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 4. Oktober 2018 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 (Neubewertung nach Fristablauf – Patientenpopulation b2)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf – Patientenpopulation b2)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-05-01-D-357)

- Modul 1 (207,2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2394/2018-04-30_Modul1_Tofacitinib.pdf)
- Modul 2 (247,3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2395/2018-04-30_Modul2_Tofacitinib.pdf)
- Modul 3 (1,5 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2396/2018-04-30_Modul3A_Tofacitinib.pdf)

- Modul 4 (66,9 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2397/2018-04-30_Modul4A_Tofacitinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (4,8 MB, PDF)
(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2399/2018-05-01_Informationen-zVT_Tofacitinib-D-357.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tofacitinib (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 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* 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 CertolizumabPegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTXUnverträglichkeit

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

- Wechsel der bDMARDTherapie (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 MTXUnverträglichkeit; 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: Oktober 2017

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 01.08.2018 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (778,1 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2398/2018-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib-D-357.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2018
- Mündliche Anhörung: 11.09.2018
  Bitte melden Sie sich bis zum 03.09.2018 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 **22.08.2018** 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-%202018-05-01-D-357) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tofacitinib - 2018-05-01-D-357*). 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 11.09.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.09.2018 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: Anfang November 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 01.08.2018 (Verfahrensstart verschoben) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/379/)
- Verfahren vom 01.05.2017 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/287/)

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 11.09.2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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	22.08.2018
UCB Pharma GmbH	14.08.2018
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	16.08.2018
Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V. (BDRh)	17.08.2018
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	20.08.2018
Roche Pharma AG	20.08.2018
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	21.08.2018
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	21.08.2018
Amgen GmbH	21.08.2018
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2018
RABBIT Register am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin	22.08.2018

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
Leverkus, Hr.	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Genet, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
UCB Pharma GmbH						
Bunsen, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Jöres, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Friedrich, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V. (BDRh)						
Kekow, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Anders, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kaup, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Flacke, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Diez, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Johannes, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bahr, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.						
Krüger, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Amgen GmbH						
Herrmann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Ebert, Hr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
RABBIT Register am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin						
Strangfeld, Fr. Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	22. August 2018
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)
Hintergrund Für das zu bewertende Arzneimittel Tofacitinib (XELJANZ®) im Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis (RA) wurde von der Pfizer Pharma GmbH ein Nutzendossier auf Basis der vorangegangenen Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Aufteilung der Patientenpopulationen unter Zugrundelegung der Studie A3921064 (ORAL STANDARD) am 01. Mai 2017, sowie die Ergebnisse der nach Einreichung fertiggestellten Studie A3291187 (ORAL STRATEGY) im Rahmen der Stellungnahme zum 22. August 2017 eingereicht (1). In der nachfolgenden Nutzenbewertung wurde 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. Diese neue Patientenpopulation umfasst sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* [cDMARDs], inklusive Methotrexat [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 (2). Da die vorgelegten Auswertungen der Teilpopulationen aus den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sowie die meta-analytische Auswertung der Teilpopulationen der beiden Studien nicht mit hinreichender Sicherheit eine abschließende Bewertung des	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzens für das von der Gruppe b2 umfasste Gesamtpatientenkollektiv zuließ, kam der G-BA am 19. Oktober 2017 zu einer Befristung des Beschlusses über den Zusatznutzen für die Teilpopulation b2) bis zum 01. Mai 2018.	
Einleitung Im vorliegenden Dossier liegen nun Daten zu Tofacitinib im direkten Vergleich zur zVT Adalimumab für fast 1.200 Patienten aus den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY vor, die durch die gemeinsame Auswertung des zusammengefassten Patientenkollektivs eine solide Evidenzbasis für die frühe Nutzenbewertung darstellen (3). Insgesamt liegen mittlerweile zur Behandlung mit Tofacitinib weltweit Daten zu über 14.000 Teilnehmern aus klinischen Studien und mehr als 105.000 Patienten-Jahre Erfahrungen aus dem Markt seit Zulassung vor. Im direkten, randomisierten Vergleich konnte gezeigt werden, dass Tofacitinib und Adalimumab in der Gesamtschau der Wirksamkeitsendpunkte und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse insgesamt vergleichbar sind. Signifikante Unterschiede zuungunsten von Tofacitinib zeigten sich bei der ORAL STANDARD hinsichtlich der Rate schwerwiegender Infektionen, die sich in der größeren Studie ORAL STRATEGY jedoch nicht bestätigten. Das Sicherheitsprofil von Tofacitinib ist gut beschrieben und über die implementierten Risikominderungsmaßnahmen gut kontrollierbar, was sich auch in der Langzeitbeobachtung bestätigte (4, 5). Folglich sieht die Pfizer Pharma GmbH **weder ein Zusatznutzen noch**	Auch die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einen geringeren Nutzen von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX als belegt an. Unter Berücksichtigung des hohen medizinischen Bedarfes über die existierenden Therapien hinaus bei Patienten, die bereits unzureichend auf eine vorherige Therapie angesprochen haben, steht mit Tofacitinib eine weitere, gut verträgliche Therapieoption, die zielgerichtet in den zugrundeliegenden Pathomechanismus der rheumatoiden Arthritis eingreifen, die Krankheitsaktivität kontrollieren, Schübe und Organschädigungen vermeiden oder reduzieren und die Therapietreue erhöhen kann, zur Verfügung.	

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)
	<u>Generelle Anmerkung:</u> Im nachfolgenden Teil der Stellungnahme nimmt die Pfizer Pharma GmbH zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Stellung (6).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Seite 17, Zeilen 29–33 und Seite 18, Zeilen 1–10	<u>Relevante Patientenpopulation für die Nutzenbewertung</u> Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung zur relevanten Patientenpopulation folgendes an: *„Daneben wurden in beiden Studien auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits mit einem bDMARD vorbehandelt waren und nicht Teil der vorliegenden Fragestellung sind. Hierbei handelt es sich um 9 % der Patientinnen und Patienten der Studie ORAL STANDARD und 8 % der Patientinnen und Patienten der Studie ORAL STRATEGY.“* *„In den Befristungsgründen für die Erstbewertung hat der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss beschrieben, dass der pU nach Ablauf der Befristung gemeinsame Auswertungen der beiden Studien sowie Metaanalysen für das im laufenden Verfahren*	Der pU legt für die aktuelle Bewertung lediglich die Daten für die Gesamtpopulation der relevanten Studienarme dar, obwohl Daten für die relevanten Teilpopulationen vorhanden wären. Von der Gesamtpopulation umfasst sind auch Patienten, die bereits mit einem bDMARD vorbehandelt sind. Da in den Gesamtpopulationen der Studien nur < 10 % der Patienten nicht der Fragestellung entsprechen, können die Daten der Gesamtpopulation jedoch herangezogen werden. Somit werden abweichend zur Erstbewertung die Gesamtpopulationen *(Full Analysis Set* Safety- bzw. Wirksamkeitspopulation) der jeweiligen Studienarme den Auswertungen zugrunde gelegt.

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)
	zusammengefasste Patientenkollektiv vorlegen soll. (…) Dieser Anforderung ist der pU im vorliegenden Dossier nur eingeschränkt nachgekommen, da er primär die Gesamtpopulationen sowie zusätzlich die Teilpopulationen der Erstbewertung betrachtet hat. Er begründet dies damit, dass der Anteil nicht relevanter Patientendaten mit unter 10 % als geringfügig einzuschätzen sei. Dieses Vorgehen wäre jedoch nur adäquat, wenn Auswertungen für die relevante Patientenpopulation für den pU nicht verfügbar sind.“ Allerdings hält das IQWiG auch fest, dass auf der Basis der vorgelegten Daten und Auswertungen eine *sachgerechte Bewertung von Tofacitinib möglich* war. <u>Anmerkung: Pfizer Pharma GmbH</u> Das gewählte Vorgehen entspricht dem aktuellen Methodenpapier 5.0 (7). Der Anteil an nicht relevanten Patienten liegt in beiden Studien deutlich unter 20 %. *„Für das Einschlusskriterium bezüglich der Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist.“* (7).	

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)
	Neben den Auswertungen der gesamten Studienpopulationen wurden Sensitivitätsanalysen auf Basis der gepoolten ehemaligen Teilpopulationen im Dossier umfassend und vollständig bereitgestellt und somit alle verfügbaren Daten transparent im Dossier ausgewiesen. Diese Sensitivitätsanalysen bestätigten durchgehend die Ergebnisse der Auswertungen der gesamten Studienpopulationen. Patienten, die eine vorangegangene Therapie mit TNF-Inhibitoren aufgrund fehlender Wirksamkeit oder wirkstoffbezogener Nebenwirkungen abgebrochen hatten, sowie alle Adalimumab-vorbehandelte Patienten waren von den Studien ausgeschlossen (8, 9). Somit sieht die Pfizer Pharma GmbH auch als *„hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen (…), dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation der systematischen Übersicht anwendbar sind“,* was laut Methodenpapier als Voraussetzung für den Einschluss von Studien gilt, die das oben erwähnte Kriterium der 80 % nicht erfüllen. Schließlich wurde in der Nutzenbewertung zu Baricitinib (Vorgangsnummer 2017-04-01-D-279), welche die gleiche Fragestellung untersuchte, die Gesamtpopulation der Studie JADV (RA-BEAM) zur Beurteilung eines Zusatznutzen seitens des G-BA herangezogen. obwohl	

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)
	15,5 % dieser Patienten neben der Begleitbehandlung mit MTX mindestens ein weiteres cDMARD erhalten hatten und somit nicht zulassungskonform behandelt wurden (10, 11). Es ist nicht ersichtlich, weshalb im Nutzenbewertungsverfahren von Tofacitinib eine Bewertung primär basierend auf den gesamten Studienpopulationen nicht ebenfalls als adäquat einzuschätzen sein sollte. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die umfassende und transparente Darstellung der Ergebnisse im Rahmen des Befristungsdossiers ermöglicht eine sachgerechte Bewertung der zugrundeliegenden Fragestellung.	
Seite 19, Zeilen 10–11 und Seite 51, Zeilen 17–19	Das IQWiG wies in seiner Nutzenbewertung darauf hin, dass die Studiencharakteristika für die relevante Teilpopulation nicht vorlagen: • Seite 19: „*Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation liegen nicht vor.*“ • Seite 51: „*Da der pU mit seinem Dossier für die vorliegende Fragestellung die Daten zu den*	Der pU legt für die aktuelle Bewertung lediglich die Daten für die Gesamtpopulation der relevanten Studienarme dar, obwohl Daten für die relevanten Teilpopulationen vorhanden wären. Von der Gesamtpopulation umfasst sind auch Patienten, die bereits mit einem bDMARD vorbehandelt sind. Da in den Gesamtpopulationen der Studien nur < 10 % der Patienten nicht der Fragestellung entsprechen, können die Daten der

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)
	Patientencharakteristika ausschließlich für die Gesamtpopulation vorgelegt hat, werden diese hilfsweise herangezogen.“ <u>Anmerkung: Pfizer Pharma GmbH</u> Die Pfizer Pharma GmbH hat zu den Auswertungen der gesamten Studienpopulation in konsistenter Weise auch die Studiencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation dargestellt. Analog zur Gesamtpopulation können jedoch auch die Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation als zwischen den Studienarmen ausgewogen eingeschätzt werden. Die Auswertungen der Studiencharakteristika zu der relevanten Teilpopulation sind der Tabelle 1 zu entnehmen.	Gesamtpopulation jedoch herangezogen werden. Somit werden abweichend zur Erstbewertung die Gesamtpopulationen *(Full Analysis Set* Safety- bzw. Wirksamkeitspopulation) der jeweiligen Studienarme den Auswertungen zugrunde gelegt. Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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

<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>Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relevante Patientenpopulation gemäß Befristung („bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist“).
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">STANDARD (A3921064)</th><th colspan="2">STRATEGY (A3921187)</th></tr>
<tr><th></th><th>Tofacitinib +MTX N=183</th><th>Adalimumab +MTX N=180</th><th>Tofacitinib +MTX N=347</th><th>Adalimumab +MTX N=351</th></tr>
<tr><td>Geschlecht: n (%)
männlich
weiblich</td><td>
26 (14,2)
157 (85,8)</td><td>
38 (21,1)
142 (78,9)</td><td>
57 (16,4)
290 (83,6)</td><td>
57 (16,2)
294 (83,8)</td></tr>
<tr><td>Alter [Jahre]: Mittelwert ± SD</td><td>53,5 ± 11,8</td><td>52,8 ± 11,5</td><td>49,9 ± 13,5</td><td>50,4 ± 13,0</td></tr>
<tr><td>Alter: n (%)
≤ 65 Jahre
> 65 Jahre</td><td>
151 (82,5)
32 (17,5)</td><td>
157 (87,2)
23 (12,8)</td><td>
310 (89,3)
37 (10,7)</td><td>
308 (87,7)
43 (12,3)</td></tr>
<tr><td>Gewicht [kg]: Mittelwert ± SD</td><td>72,1 ± 19,0</td><td>72,2 ± 16,0</td><td>72,9 ± 17,6</td><td>74,4 ± 19,6</td></tr>
<tr><td>BMI [kg/m^2]: Mittelwert ± SD</td><td>27,1 ± 6,7</td><td>27,0 ± 5,5</td><td>27,7 ± 6,2</td><td>28,2 ± 6,5</td></tr>
</table></td><td></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)

Ethnizität: n (%) Weiße Schwarze Asiaten Sonstige	138 (75,4) 4 (2,2) 26 (14,2) 15 (8,2)	132 (73,3) 2 (1,1) 26 (14,4) 20 (11,1)	266 (76,7) 18 (5,2) 33 (9,5) 30 (8,6)	266 (75,8) 17 (4,8) 38 (10,8) 30 (8,5)
„	**STANDARD (A3921064)**		**STRATEGY (A3921187)**	
	Tofacitinib +MTX N=183	**Adalimumab +MTX N=180**	**Tofacitinib +MTX N=347**	**Adalimumab +MTX N=351**
Region: n (%) Europa USA/Kanada Lateinamerika Sonstige	106 (57,9) 28(15,3) 18 (9,8) 31 (16,9)	102 (56,7) 24 (13,3) 21 (11,7) 33 (18,3)	143 (41,2) 58 (16,7) 88 (25,4) 58 (16,7)	137 (39,0) 61 (17,4) 88 (25,1) 65 (18,5)
Krankheitsdauer [Jahre]: Mittelwert ± SD	7,4 ± 7,5	8,0 ± 7,5	7,3 ± 6,8	7,9 ± 7,3
ESR [mm/Std]: Mittelwert ± SD	48,0 ± 23,4	48,8 ± 23,9	49,9 ± 27,8	47,0 ± 25,6
CRP [mg/L]: Mittelwert ± SD	14,6 ± 18,1	18,3 ± 23,2	18,8 ± 22,2	15,9 ± 17,3
DAS28-4(ESR): n (%) < 2,6 2,6 – 3,2 > 3,2 – ≤ 5,1 > 5,1 fehlend	0 (0,0) 0 (0,0) 10 (5,5) 167 (91,3) 6 (3,3)	0 (0,0) 0 (0,0) 15 (8,3) 158 (87,8) 7 (3,9)	0 (0,0) 0 (0,0) 17 (4,9) 326 (93,9) 4 (1,2)	0 (0,0) 0 (0,0) 31 (8,8) 315 (89,7) 5 (1,4)

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)

DAS28-4(ESR): Mittelwert ± SD	6,6 ± 0,9	6,4 ± 0,9	6,6 ± 0,9	6,5 ± 1,0
DAS28-4(CRP): Mittelwert ± SD	5,7 ± 1,0	5,6 ± 1,0	5,8 ± 0,9	5,7 ± 0,9

„

	STANDARD (A3921064)		**STRATEGY (A3921187)**	
	Tofacitinib +MTX N=183	**Adalimumab +MTX N=180**	**Tofacitinib +MTX N=347**	**Adalimumab +MTX N=351**
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28): Mittelwert ± SD	16,0 ± 6,8	14,4 ± 7,1	15,6 ± 6,4	15,3 ± 6,7
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68): Mittelwert ± SD	28,7 ± 15,1	26,5 ± 15,2	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Anzahl geschwollener Gelenke (28): Mittelwert ± SD	11,6 ± 5,2	11,2 ± 5,7	11,8 ± 5,7	11,2 ± 5,4

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)

Anzahl geschwollener Gelenke (66): Mittelwert ± SD	16,7 ± 8,8	16,1 ± 8,3	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Anti-CCP: n (%) positiv negativ fehlend	131 (71,6) 51 (27,9) 1 (0,5)	135 (75,0) 44 (24,4) 1 (0,6)	175 (50,4) 66 (19,0) 106 (30,5)	184 (52,4) 56 (16,0) 111 (31,6)

	STANDARD (A3921064)		**STRATEGY (A3921187)**	
	Tofacitinib +MTX N=183	**Adalimumab +MTX N=180**	**Tofacitinib +MTX N=347**	**Adalimumab +MTX N=351**
Rheumafaktor: n (%) positiv negativ fehlend	121 (66,1) 58 (31,7) 4 (2,2)	121 (67,2) 57 (31,7) 2 (1,1)	153 (44,1) 87 (25,1) 107 (30,8)	149 (42,5) 87 (24,8) 115 (32,8)
HAQ-DI: Mittelwert ± SD	1,5 ± 0,6	1,5 ± 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, bDMARD = *biological 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 = Anzahl, 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)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> 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 61, Zeilen 16-25	Das IQWiG weist darauf hin, dass für die relevante Teilpopulation keine Daten zu den unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT vorliegen. (*„Der pU liefert für die relevante Teilpopulation keine Daten auf SOC-/PT-Ebene. In Modul 5 legt er 4 separate Dateien mit Auswertungen zu UEs auf SOC-/PT-Ebene vor, jeweils pro Studie und jeweils für die Gesamtpopulationen oder die bDMARD-vorbehandelten Patienten-populationen. Diese Dateien beinhalten mehrere tausend Seiten mit Einzelergebnissen pro Seite ohne Angabe eines Schwellenwerts oder einer anderen erklärenden Systematik für die Zusammenstellung dieser UEs. Durch punktuellen Abgleich der UE-Daten der Studie ORAL STRATEGY zwischen Studienbericht und Zusatzanalysen, sowie der Beschreibung des pU in Modul 4 A, lässt sich jedoch hinreichend sicher davon ausgehen, dass die Auswertungen zur Gesamtpopulation beider Studien für die gewählten Schwellenwerte für die Darstellung der häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs in Anhang B vollständig sind.“*) <u>Anmerkung: Pfizer Pharma GmbH</u> Die zugrunde liegende Methodik zur Auswertung sowie	Der pU legt für die aktuelle Bewertung lediglich die Daten für die Gesamtpopulation der relevanten Studienarme dar, obwohl Daten für die relevanten Teilpopulationen vorhanden wären. Von der Gesamtpopulation umfasst sind auch Patienten, die bereits mit einem bDMARD vorbehandelt sind. Da in den Gesamtpopulationen der Studien nur < 10 % der Patienten nicht der Fragestellung entsprechen, können die Daten der Gesamtpopulation jedoch herangezogen werden. Somit werden abweichend zur Erstbewertung die Gesamtpopulationen *(Full Analysis Set* Safety- bzw. Wirksamkeitspopulation) der jeweiligen Studienarme den Auswertungen zugrunde gelegt. Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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)
	Selektion der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT wurde umfassend in der Operationalisierung zum entsprechenden Endpunkt im eingereichten Modul 4A beschrieben: (3) • Unerwünschte Ereignisse nach SOC / PT sowie SMQs bis 12 Monate (die folgenden Schwellenwerte wurden für die SOC / PT verwendet): o Unerwünschte Ereignisse nach SOC ≥ 5 % und PT ≥ 2 % o Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC / PT ≥ 0,5 % o Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC / PT) ≥ 0,5 % Darüber hinaus konnte die Ausweisung der Ereignisse auf Basis der ursprünglich definierten Teilpopulationen im Rahmen der Sensitivitätsanalyse lediglich für die Endpunkte geschehen, welche bereits im Rahmen der Erstbewertung analysiert worden waren. Da die Pfizer Pharma GmbH jedoch gleichermaßen die Kritik der Erstbewertung aufgreifen und eine ausführliche Analyse der SOC und PT im Zuge des Befristungsdossiers bereitstellen wollte, war dies in diesem begrenzten Zeitraum lediglich auf Basis der	

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)
	Gesamtpopulation möglich. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine	
Seite 58, Zeilen 34–36 und Seite 59, Zeilen 1–15, Anhang C	<u>Abweichende Ergebnisse Studienbericht, Erst- und Zweiteinreichung</u> Das IQWiG führt an, dass es unter anderem hinsichtlich der schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen (*System Organ Class* [SOC]) zu minimal abweichenden Ergebnissen zwischen Modul 4A / Modul 5 sowie dem Studienbericht der Studie ORAL STRATEGY und auch dem Stellungnahmeverfahren der Erstbewertung gekommen wäre. <u>Anmerkung: Pfizer Pharma GmbH</u> Im vorliegenden Dossier wurde für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse die standardisierte Gruppierung nach SOC/PT gewählt. Abweichende Operationalisierungen aus dem Studienprotokoll bzw. Studienbericht wurden daher nicht dargestellt. Die Abweichungen zwischen Modul 4A / Modul 5 des	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. *Schwerwiegende Infektionen (SOC; SIE)* Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen liegen die Ergebnisse aus zwei verschiedenen Operationalisierungen vor. Für die Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX in der Metaanalyse (Gesamt-RR: 2,60 [1,21; 5,57]; p-Wert=0,014). Die a priori geplante und bei der rheumatoiden Arthritis gebräuchliche Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als serious

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

<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>vorliegenden Dossiers und der Stellungnahme der Erstbewertung ergeben sich daraus, dass in der Stellungnahme die Anzahl der Ereignisse dargestellt wurde, im vorliegenden Dossier jedoch die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis. Eine Übersicht aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankung, anhand derer sich die befundeten Diskrepanzen auflösen lassen, finden sich in Tabelle 2 sowie Tabelle 3.

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Anzahl an Ereignissen an SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankung sowie der Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis in der Studie ORAL STRATEGY
<table>
<tr><th>SUE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankung</th><th>Tofacitinib +MTX</th><th>Adalimumab +MTX</th><th>Relevante Teilpopulation</th></tr>
<tr><td>Zellulitis</td><td>1</td><td>–</td><td>X</td></tr>
<tr><td>Zellulitis</td><td>1</td><td>–</td><td>X</td></tr>
<tr><td>Clostridium Infektion</td><td>–</td><td>1**</td><td>X</td></tr>
<tr><td>Cytomegalovirus Chorioretinitis</td><td>1</td><td>–</td><td>X</td></tr>
<tr><td>Escherichia Bakteriämie</td><td>–</td><td>1</td><td>n</td></tr>
</table></td><td>infection event (SIE) erfasst im Gegensatz zur SUE-Operationalisierung auch solche Infektionen, bei denen eine parenterale, nicht stationäre Antibiotikatherapie erforderlich ist. Bei der Auswertung der SIE-Daten zeigte sich in der Metaanalyse für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gesamt-RR: 1,81 [0,95; 3,46]; p-Wert=0,070; siehe auch Addendum).

Da in der vorliegenden Indikation über die Operationalisierung SIE auch schwerwiegende Infektionen erfasst werden, die über die SUE „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ hinausgehen, wird sie als die hier relevantere Operationalisierung angesehen. Insgesamt wird daher für den Endpunkt weder ein Vor-, noch ein Nachteil abgeleitet.</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)

Herpes Zoster	1	1	x
Influenza	1	–	x
SUE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankung	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Relevante Teilpopulation**
bakterielle Meningitis	1	–	
tuberkulöse Meningitis	1	–	x
Peritonitis	–	1***	x
Pneumonie	1*	1	x
Lungentuberkulose	1	–	x
Pyelonephritis	1	–	x
Pyelonephritis	1	–	x
Salpingo-oophoritis	–	1***	x
Sepsis	1*	1**	x
Tracheobronchitis	1	–	
Harnwegsinfektion	–	1	x

*Patient hatte zwei Ereignisse
**Patient hatte zwei Ereignisse
***Patient hatte zwei Ereignisse

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)

SUE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankung	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Relevante Teilpopulation
Gesamtpopulation			
Anzahl der Ereignisse	**13**	**8**	
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis	**12**	**6**	
Relevante Teilpopulation (b2)			
Anzahl der Ereignisse	**12**	**8**	
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis	**11**	**6**	

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 3: Gegenüberstellung der Anzahl an Ereignissen an SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankung sowie der Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis in der Studie ORAL STANDARD

SUE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankung	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Relevante Teilpopulation
Kieferabszess	1*	–	X
Brustdrüsenabszess	–	1**	
Zellulitis der Brust	–	1**	X
Zellulitis	1*	–	X
Zellulitis	1	–	X
infektiöse Cholezystitis	1	–	X
Erysipel	–	1	X
Gallenblasenempyem	–	1	X
Gastroenteritis	1	–	X
Herpes Zoster	1	–	X

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)

Infektion lokalisiert	1	–	X
Lungenabszess	1	–	X
SUE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankung	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Relevante Teilpopulation**
Osteomyelitis	1*	–	X
Pneumonie	1	–	X
Pneumonie	1	–	X
Salpingo-Oophoritis	1	–	X
Septischer Schock	1	–	X
*Patient hatte drei Ereignisse **Patient hatte zwei Ereignisse			
Gesamtpopulation			
Anzahl der Ereignisse	**13**	**4**	
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis	**11**	**3**	
Relevante Teilpopulation (b2)			
Anzahl der Ereignisse	**11**	**3**	
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis	**9**	**2**	

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)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine	
Seite 53, Zeilen 1–13 Seite 53, Zeilen 30–40 und Seite 54, Zeilen 1–4	<u>Verzerrungspotential einzelner Endpunkte in der Studie ORAL STANDARD</u> Das IQWiG stuft das Verzerrungspotential der Endpunkte DAS28-4-ESR, sowie der Endpunkte SUEs, Infektionen und schwerwiegende Infektionen als hoch ein. Dies wird zum einen damit begründet, dass für den Endpunkt DAS28-4-ESR ein hoher Anteil ersetzter Werte (> 15 %) vorliege. Für die Endpunkte SUEs, Infektionen und schwerwiegende Infektionen wird das hohe Verzerrungspotential damit begründet, dass die Raten der Studienabbrüche zwischen den Armen unterschiedlich wären. Aufgrund von hohen Anteilen an nicht vollständig beobachteten Patientinnen und Patienten könne es zu Verzerrungen kommen, insbesondere bei unterschiedlichen Anteilen zwischen den Therapiearmen oder unterschiedlichen Häufigkeiten der Abbruchgründe.	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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)
	<u>Anmerkung: Pfizer Pharma GmbH</u> Im Nachfolgenden möchte die Pfizer Pharma GmbH darlegen, bei wie vielen Patienten in der Studie ORAL STANDARD kein ESR-Wert erhoben wurde, da das beteiligte Studienzentrum keinen ESR-Wert erheben konnte, bzw. bei wie vielen Patienten je Studienvisite fehlende Werte aus anderen Gründen vorlagen. Wie in Tabelle 4 dargestellt, konnte auf Basis der Gesamtpopulation für 19 Patienten (9,6 %) im Tofacitinib+MTX bzw. für 21 Patienten (10,6 %) im Adalimumab+MTX Behandlungsarm zum Zeitpunkt des Studienbeginns sowie über den Verlauf der Studie kein ESR-Wert erhoben werden, da das Studienzentrum keinen ESR-Wert erheben konnte, ohne die Verblindung aufzuheben. Es zeigt sich, dass die Gründe für die fehlenden Werte in beiden Armen ausgeglichen waren. Insgesamt ist die Rate jedoch mit über 30% sehr hoch und die Heraufstufung des Verzerrungspotentials ist somit gerechtfertigt.	

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

<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>Tabelle 4: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten für DAS28-4-ESR zu Monat 12 – Studie ORAL STANDARD.
<table>
<tr><th>Population</th><th colspan="2">Gesamtpopulation</th></tr>
<tr><th></th><th>Tofacitinib +MTX N = 198</th><th>Adalimumab +MTX N = 199</th></tr>
<tr><td>Zentren ohne ESR Erhebung</td><td>19 (9,6 %)</td><td>21 (10,6 %)</td></tr>
<tr><td>Studienabbruch (in Zentren mit ESR Erhebung)</td><td>46 (23,2 %)</td><td>40 (20,1 %)</td></tr>
<tr><td>Aus anderen Gründen fehlend</td><td>0 (0,0 %)</td><td>1 (0,5 %)</td></tr>
<tr><td>Gesamt</td><td>65 (32,8 %)</td><td>62 (31,2 %)</td></tr>
</table>
Die nachfolgenden Auswertungen weisen den Anteil der Patienten auf, welche die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben, aufgeschlüsselt nach den Gründen des Abbruchs auf (Tabelle 5).</td><td></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)

Tabelle 5: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschte Ereignisse – Studie ORAL STANDARD

Studienabbruch aufgrund von	**Gesamtpopulation**	
	Tofacitinib +MTX N = 201	**Adalimumab +MTX N = 201**
	n (%)	**n (%)**
Jegliches unerwünschtes Ereignis	24 (11,9 %)	22 (10,9 %)
Jegliche Infektion oder parasitäre Erkrankung	7 (3,5 %)	4 (2,0 %)
Jegliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	11 (5,5 %)	9 (4,5 %)
Schwerwiegende Infektion oder parasitäre Erkrankung	6 (3,0 %)	3 (1,5 %)

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)
	Hier zeigen sich nur geringe Abweichungen zwischen den beiden Studienarmen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine	

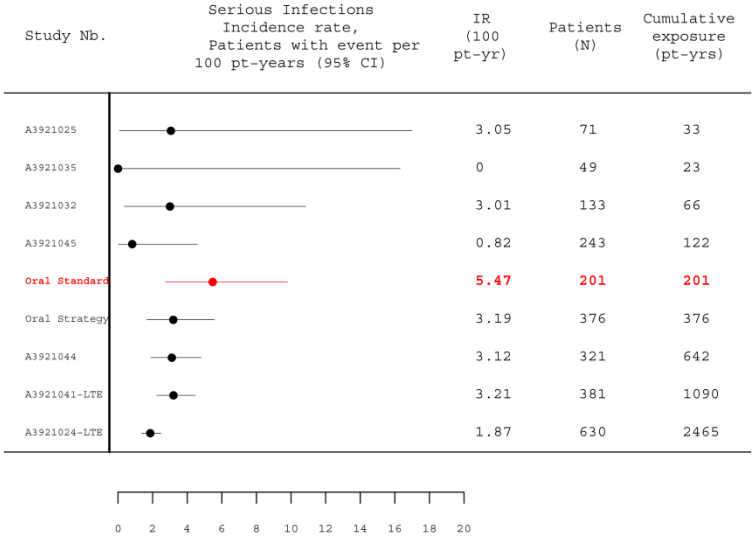
Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

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 41, Zeilen 3-6 und 9-10	<u>Gesamtaussage zum Zusatznutzen</u> *Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist, zeigt sich ausschließlich ein negativer Effekt für Tofacitinib+MTX bei schwerwiegenden Infektionen. (…) Insgesamt ergibt die erneute Bewertung einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.* <u>Anmerkung: Pfizer Pharma GmbH</u> Bei der Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX leitet das IQWiG auf der Basis des beobachteten Nachteils bei schwerwiegenden Infektionen in der ORAL STANDARD insgesamt einen geringeren Nutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab ab. Dieser Einschätzung folgt die Pfizer Pharma GmbH nicht. Das Sicherheitsprofil von Tofacitinib ist gut beschrieben und wird durch umfangreiche Langzeitdaten gestützt (4). Im direkten Vergleich mit Adalimumab zeigt sich insgesamt weder ein Unterschied bei den Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse noch bei den Therapieabbrüchen	<u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2</u> Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen, liegen Auswertungen der beiden Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD inklusive einer Metaanalyse beider Studien vor. Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Remission, niedrige Krankheitsaktivität, Fatigue, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität, geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke, körperlicher Funktionsstatus oder den Gesundheitszustand) sowie Lebensqualität keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Auch in der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile ableiten. 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

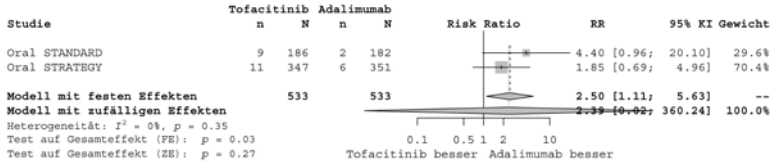
Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

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)
	aufgrund unerwünschter Ereignisse. Ein Nachteil zeigte sich ausschließlich bei den Raten schwerwiegender Infektionen in der Studie ORAL STANDARD, der sich in der größeren Studie ORAL STRATEGY nicht bestätigt. Schwerwiegende Infektionen gehören zu den identifizierten und ausführlich beschriebenen Risiken einer Tofacitinib-Behandlung. Entsprechende Risikominderungsmaßnahmen, die sich unter anderem auf das Monitoring der Lymphozytenzahl stützen, sind in der Fachinformation enthalten (12) und wurden durch eine Protokolländerung ins Studienprotokoll der ORAL STRATEGY aufgenommen (9). Es ist allerdings zutreffend, dass es auf der Basis dieser Protokolländerung zu keinen höheren Raten an Therapieabbrüchen aufgrund einer Lymphopenie mit < 500 Zellen/mm³ in der ORAL STRATEGY gekommen ist – dabei handelt es sich um sehr seltene Ereignisse, im gesamten Studienprogramm ist dies bei 6.194 behandelten Patienten nur in sechs Fällen aufgetreten (4). Nichtsdestotrotz ist die Vergleichbarkeit der beiden Studien bezüglich der Raten schwerwiegender Infektionen fraglich. Die Inzidenzraten schwerwiegender Infektionen in der	Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als nicht belegt.

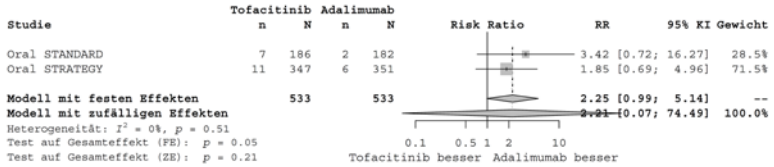
Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

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)
	Studie ORAL STANDARD ist im Vergleich mit dem Tofacitinib / RA-Studienprogramm unüblich hoch und bestätigt sich weder in der größeren ORAL STRATEGY als auch in den Langzeitbeobachtungsstudien (Abbildung 1).  Abbildung 1: Inzidenzraten schwerwiegender Infektionen (RCT und LTE mit einer Studiendauer >3Monate, bDMARD-IR) ((5), eigene Aktualisierung)	

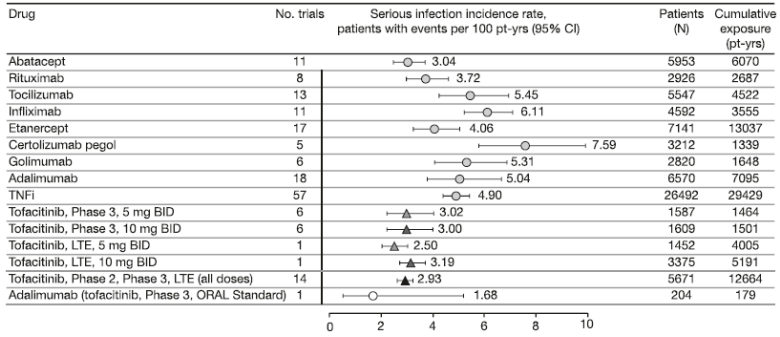
Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

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)
	Die Fallzahlen in beiden Studien sind sehr niedrig – insgesamt traten bei den 1.164 Patienten nur 32 Fälle schwerwiegender Infektionen auf. Gemäß den GRADE-Empfehlungen sind bei seltenen Ereignissen neben den Konfidenzintervallen weitere Kriterien zur Abschätzung der Fragilität der Ergebnisse zu berücksichtigen (13). Als Maß gilt etwa der Fragilitätsindex, der beschreibt, wie viele Patienten von einem „*event*“ zu einem „*non-event*“ verschoben werden müssen, damit die statistische Signifikanz verloren geht (14-16). Die mangelnde Robustheit der Ergebnisse der Meta-Analyse zu diesem Endpunkt zeigt sich an dem Fragilitätsindex von 2 - in der Meta-Analyse beider Studien für die relevante Teilpopulation (Abbildung 2) reicht bereits das Verschieben zwei einzelner Fälle, um die Signifikanz zu verlieren (Abbildung 3).  Abbildung 2: Meta-Analyse für die relevante Teilpopulation	

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 3: Hypothetische Meta-Analyse für die relevante Teilpopulation (Zwei Fälle verschoben) Dem steht eine für ein Produkt in der frühen Nutzenbewertung außerordentliche Datenlage zur Verträglichkeit gegenüber: hier zeigt sich bei der Gegenüberstellung mit Biologika kein auffälliges Risiko (Abbildung 4). Auch im CORRONA Register erwiesen sich die Raten schwerwiegender Infektionen zwischen Tofacitinib und Biologika als vergleichbar (17).	

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 4: Inzidenzraten für schwerwiegende Infektionen unter bDMARD und Tofacitinib, RCT* und Langzeitbeobachtungs-studen übergreifend Tofacitinib-Daten bis April 2013. (5) *Klinische Daten publiziert zwischen 1999 und 2013. BID zweimal täglich, CI Konfidenzintervall, DMARD krankheitsmodifizierende Antirheumatika, LTE Langzeitbeobachtung, pt-yrs Patientenjahre, RCT Randomisierte kontrollierte Studie, TNFi Tumornekrosefaktorinhibitor <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In der Gesamtschau ergibt die erneute Bewertung keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.	

Nachgereichte Unterlagen nach mündlicher Anhörung

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)
	<u>Operationalisierung des Endpunktes schwerwiegende Infektionen</u> Im vorliegenden Dossier wurden für die Darstellung der schwerwiegenden Infektionen alle Ereignisse in der Pharmakovigilanzdatenbank identifiziert, die sowohl als schwerwiegendes Ereignis (SUE) gelistet als auch der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zugeordnet waren. Eine Überprüfung der Einstufung der einzelnen Fälle in der Pharmakovigilanzdatenbank wurde für die Dossier-erstellung nicht vorgenommen. Im Zuge der Anhörung wurde diese jedoch aufgrund der beobachteten Diskrepanzen zwischen den Angaben in den Studienberichten und dem Dossier in Frage gestellt. Im Folgenden möchten wir alle Ereignisse, die nach einem der genannten Kriterien als schwerwiegende Infektionen gewertet werden könnten, darstellen. Infektionen sollten laut Protokoll in ORAL Strategy und ORAL Standard von den Prüfärzten als schwerwiegende Infektionen eingestuft werden, sofern die Behandlung eine Hospitalisierung oder eine parenterale Antibiotikagabe erforderte oder irgendein anderes Kriterium für ein SUE erfüllt war. Ereignisse, die als schwerwiegende Infektionen gewertet	*Schwerwiegende Infektionen (SOC; SIE)* Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen liegen die Ergebnisse aus zwei verschiedenen Operationalisierungen vor. Für die Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX in der Metaanalyse (Gesamt-RR: 2,60 [1,21; 5,57]; p-Wert=0,014). Die a priori geplante und bei der rheumatoiden Arthritis gebräuchliche Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als serious infection event (SIE) erfasst im Gegensatz zur SUE-Operationalisierung auch solche Infektionen, bei denen eine parenterale, nicht stationäre Antibiotikatherapie erforderlich ist. Bei der Auswertung der SIE-Daten zeigte sich in der Metaanalyse für die Gesamtpopulation kein statistisch

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)
	wurden, wurden auch als SUE an die Pharmakovigilanz gemeldet. Einige Infektionen wurden trotz parenteraler Gabe von Antibiotika nicht als schwerwiegend eingestuft, weil die parenterale Antibiotikabehandlung von den Prüfärzten nicht als notwendige Maßnahme gewertet wurde (zum Beispiel Verabreichung aus Konvenienzgründen, kein Ergebnis bei der mikrobiellen Untersuchung). Die Studiendatenbank wurde vor Berichtslegung geschlossen und die erhobenen Ereignisse mit der Pharmokovigilanzdatenbank abgeglichen. Einzelne Ereignisse sind in der Pharmakovigilanzdatenbank auch nach erfolgtem Abgleich der Datenbanken (reconciliation) abweichend von der Studiendatenbank eingestuft oder klassifiziert. Ein Übersicht aller Ereignisse, die a) gemäß der Operationalisierung im Dossier (SUE und SOC/Infektionen) identifiziert wurden, b) in der Studiendatenbank/im Studienbericht als schwerwiegende Infektionen gelistet wurden oder c) nicht-schwerwiegende Ereignisse, die aufgrund der Gabe parenteraler Antibiotika als schwerwiegende Infektionen gewertet werden können, sind in Tabelle 1 für ORAL Standard und Tabelle 2 für ORAL Strategy dargestellt. Bei strikter Berücksichtigung aller Fälle die in einer der Operationalisierungen als schwerwiegende Infektionen gezählt würden, ergibt sich in den Studienarmen folgende Verteilung von Patienten mit mindestens einem Ereignis:	signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gesamt-RR: 1,81 [0,95; 3,46]; p-Wert=0,070; siehe auch Addendum). Da in der vorliegenden Indikation über die Operationalisierung SIE auch schwerwiegende Infektionen erfasst werden, die über die SUE „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ hinausgehen, wird sie als die hier relevantere Operationalisierung angesehen. Insgesamt wird daher für den Endpunkt weder ein Vor-, noch ein Nachteil abgeleitet.

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)

	ORAL Standard		ORAL Strategy		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	
	Tofacitinib + MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib + MTX	Adalimumab+MTX	RR [95 %-KI]	
Gesamtpopulation	201	201	376	386		
Operationalisierung im Dossier	11	3	12	6	2,60 [1,21; 5,57]	p=0,014
Jede Operationalisierung	11	5	16	10	1,82 [0,98; 3,40]	p=0,06
Relevante Teilpopulation	186	182	347	351		
Operationalisierung im Dossier	9	2	11	6	2,50 [1,11; 5,63]	p=0,027
Jede Operationalisierung	9	4	15	10	1,72 [0,90; 3,28]	p=0,10

Fazit: Unterschiedliche Operationalisierungen des Endpunktes schwerwiegende Infektionen führen zu unterschiedlichen Fallzahlen. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Fragilität des Ergebnisses der Meta-analyse problematisch. Bei Berücksichtigung aller Fälle, die durch eine der vorliegenden Operationalisierungen identifiziert werden, kommen wir bei der Berechnung der Metaanalyse auf ein RR von 1,72 [0,90; 3,28], p=0,10 und somit auf keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Tabelle 1. Abgleich Operationalisierungen schwerwiegender Infektionen – ORAL Standard

Patient ID	System Organ Class	MedDRA (v13.1) Preferred Term	Investigator Entry	Treatment Group	SAE (ARGUS Datenbank)	Study start day/ Study stop day	Parenterale Antibiotikagabe	Hospitalisierung	Operation	Zuordnung schwerwiegende Infektionen (Dossier)	Begründung der Diskrepanzen	Relevante Teilpopulation
	Infections and infestations	Cellulitis	Acute cellulitis of the left second toe	CP-690,550 5mg BID	Nein (JA im Studienbericht)	128/148	Nein	JA	Nein	Nein	Es handelt sich bei Localised infection/Cellulitis um dasselbe Ereignis (Siehe S. 808 der Tabelle 16.2.5.7).	
A	Infections and infestations	Localised infection	Red inflamed red toe	CP-690,550 5mg BID	JA	128/148	Nein	JA	Nein	JA	#	JA
	Infections and infestations	Breast Abscess	Abscess under right breast	Adalimumab 40mg SC q2w	JA	179/203	JA	JA	Nein	JA	#	
	Infections and infestations	Cellulitis	Cellulitis under right breast	Adalimumab 40mg SC q2w	JA	179/203	JA	JA	Nein	JA	#	
B	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	Upper respiratory infection	Adalimumab 40mg SC q2w	Nein	67/95	**JA**	JA	n/a	**Nein**	Die AB-Gabe wurde nicht als notwendige Maßnahme gewertet.	JA
C	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Bursitis	Right medial foot bursitis	Adalimumab 40mg SC q2w	JA	263/389	JA	JA	Nein	**Nein (JA im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde als schwerwiegend eingestuft, aber nicht in die SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" eingeordnet.	JA

	Infections and infestations	Pyelonephritis acute	Acute pyelonephritis	CP-690,550 5mg BID	Nein	169/208	**JA**	JA	n/a	Nein	Es handelt sich bei Acute pyelonephritis/ Septic shock um dasselbe Ereignis und wurde daher nur einmal gezählt. (S. 1589 des CSR, patient narratives: "The shock was considered due to acute pyelonephritis.")	
D	Infections and infestations	Septic Shock	Septic shock	CP-690,550 5mg BID	JA	206/213	JA	JA	Nein	JA	#	Nein
E	Infections and infestations	Pharyngitis	Acute Pharyngitis	Adalimumab 40mg SC q2w	Nein	110/123	**JA**	Nein	Nein	**Nein**	Bei der Untersuchung der Infektion wurden keine Organismen entdeckt (S.854 der Tabelle 16.2.5.7) und das Ereignis wurde nicht als schwerwiegend eingestuft.	JA
	Infections and infestations	Cellulitis	CELLULITIS DUE TO RIGHT MANDIBULAR 1ST MOLAR PERIODONTAL ORIGIN OSTEOMYELITIS RIGHT MANDIBULAR	CP-690,550 5mg BID	JA	64/[>150]	JA	JA	Nein	JA	#	
	Infections and infestations	Osteomyelitis		CP-690,550 5mg BID	JA	64/[>150]	JA	JA	Nein	JA	#	

F	Infections and infestations	Tooth Abscess	1ST MOLAR PERIODONTAL ORIGIN Abscess DUE TO RIGHT MANDIBULAR 1ST MOLAR PERIODONTAL ORIGIN	CP-690,550 5mg BID	JA	64/[>150]	JA	JA	Nein	JA	#	JA
G	Infections and infestations	Erysipelas	Erysipelas	Adalimumab 40mg SC q2w	JA	192/246	JA (Nein im Studienbericht)			**JA (Nein im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde aufgrund der parenteralen Gabe von Antibiotika als schwerwiegende Infektion betrachtet (S: 1598 des CSR, patient narrative).	JA
H	Infections and infestations	Cellulitis	Cellulitis in left leg	CP-690,550 5mg BID	JA	22/34	JA	Nein	Nein	JA	#	Nein
I	Infections and infestations	Cholecystitis infective	Pyocholeocystitis	CP-690,550 5mg BID	JA	7/8				**JA (Nein im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde in der Studiendatenbank als Choleocystitis zunächst der SOC Hepatobiliary disorders zugeordnet.	JA
J	Infections and infestations	Pneumonia	Community acquired pneumonia	CP-690,550 5mg BID	JA (Nein im Studienbericht)	247/261				**JA (Nein im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde in der Studiendatenbank zunächst nicht als schwerwiegend eingestuft.	JA

K	Infections and infestations	Salpingo-oophoritis	ACUTE BILATERAL ADNEXITIS	CP-690,550 5mg BID	JA	250/261	JA	JA	Nein	JA	#	JA
L	Infections and infestations	Gallbladder empyema	Empyema of the gallbladder	Adalimumab 40mg SC q2w	JA					JA	#	Nein
M	Infections and infestations	Pneumonia	Apical pneumonia	CP-690,550 5mg BID	JA	385/401				**JA (Nein im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde von den Prüfärzten nicht als schwerwiegende Infektion eingestuft.	JA
N	Infections and infestations	Gastroenteritis	Gastroenteritis	CP-690,550 5mg BID	JA		Nein	JA	Nein	JA	#	JA
O	Infections and infestations	Herpes zoster	HERPES ZOSTER OF RIGHT INTERCOSTAL THORACIC AND ABDOMINAL REGION	CP-690,550 5mg BID	JA	280/307	JA	JA	Nein	JA	#	JA
P	Infections and infestations	Lung abscess	Lung abscess	CP-690,550 5mg BID	JA	284/[>291]				**JA (Nein im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde von den Prüfärzten nicht als schwerwiegende Infektion eingestuft.	JA

Tabelle 2. Abgleich Operationalisierungen Schwerwiegender Infektionen – ORAL Strategy

Patient ID	System Organ Class	MedDRA (v13.1) Preferred Term	Investigator Entry	Treatment Group	SAE (ARGUS Datenbank)	Study start day/ Study stop day	Parenterale Antibiotikagabe	Hospitalisierung	Operation	Zuordnung schwerwiegende Infektionen	Begründung der Diskrepanzen	Relevante Teilpopulation
01	Infections and infestations	Herpes zoster	Herpes zoster	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	91/100	JA	JA	NA	JA		JA
	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	Upper respiratory infection	Adalimumab 40mg + MTX	Nein	240/271				Nein		
02	Infections and infestations	Oral candidiasis	Oral thrush	Adalimumab 40mg + MTX	Nein	256/271	JA	Nein	Nein	**Nein**	Die Antibiotika wurden für die Behandlung der Infektion der Atemwege verwendet. Alle verwendeten Antibiotika werden BID gegeben, daher parenterale Gabe unsicher.	JA
03	Infections and infestations	Pneumonia	Pneumonia	Adalimumab 40mg + MTX	JA	175/281	JA	JA	JA	JA		JA
04	Infections and infestations	Bronchitis	Acute Bronchitis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	Nein	288/296	JA	Nein	Nein	**Nein**	Das Ereignis wurde von den Prüfärzten nicht als schwerwiegende Infektion eingestuft.	JA

05	Infections and infestations	Bacteraemia	Bacteraemia	Adalimumab 40mg + MTX	JA	284/313	JA	JA	Nein	JA		JA
06	Infections and infestations	Lyme disease	Lyme disease	Adalimumab 40mg + MTX	Nein	141/151	JA	Nein	Nein	**Nein**	Patient erhielt orales Doxycyclin.	JA
	Infections and infestations	Pneumonia	Pneumonia	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	347/353				JA		JA
07	Infections and infestations	Sepsis	Sepsis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	347/353				JA		JA
08	Infections and infestations	Tracheobronchitis	ACUTE TRACHEOBRONCHITIS	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	5/19				JA		JA
09	Infections and infestations	Cellulitis	Cellulitis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	318/358				JA		JA
10	Infections and infestations	Herpes zoster	Herpes zoster	Adalimumab 40mg + MTX	JA	119/140	Nein	Nein	NA	JA		JA
11	Infections and infestations	Urinary tract infection	Hospitalisation due to urinary tract infection	Adalimumab 40mg + MTX	JA	385/417		JA		JA		JA

12	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Anogenital warts	Anus genital warts	Tofacitinib 5mg BID + MTX	Nein	104/159	Nein	JA	JA	**Nein (JA im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde als schwerwiegend eingestuft, aber nicht in die SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" eingeordnet.	JA
13	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pneumonitis	Pulmonary inflammation	Adalimumab 40mg + MTX	Nein	281/298	Nein	JA	Nein	**Nein (JA im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde als schwerwiegend eingestuft, aber nicht in die SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" eingeordnet.	JA
14	Infections and infestations	Meningitis bacterial	Bacterial meningitis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	125/140	Nein	JA	Nein	JA		JA
15	Infections and infestations	Pyelonephritis	Pyelonephritis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	42/55	JA	JA	JA	JA		JA
	Infections and infestations	Clostridial infection		Adalimumab 40mg + MTX	JA					JA		JA
16	Infections and infestations	Clostridial sepsis	SEPSIS BY CLOSTRIDIUM	Adalimumab 40mg + MTX	JA	52/61	JA	JA	Nein	JA		JA

17	Infections and infestations	Cellulitis	Cellulitis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	Nein	183/218	Nein	Nein	JA	**Nein**	Das Ereignis wurde von den Prüfärzten nicht als schwerwiegende Infektion eingestuft.	JA
	Infections and infestations	Labyrinthitis	RIGHT INNER EAR INFECTION	Tofacitinib 5mg BID + MTX	Nein	34/44	JA	Nein	Nein	**Nein**		
18	Infections and infestations	Cytomegalovirus chorioretinitis	CMV RETINITIS	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	171/[>171]				**JA (Nein im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde von den Prüfärzten nicht als schwerwiegende Infektion eingestuft.	JA
19	Infections and infestations	Pulmonary tuberculosis	Pulmonary tuberculosis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	233/[>240]	JA	Nein	Nein	JA		JA
20	Infections and infestations	Urinary tract infection	Urinary tract infection	Adalimumab 40mg + MTX	Nein	8/29	JA	Nein	Nein	**Nein**	Das Ereignis wurde nicht als schwerwiegend eingestuft. Patient erhielt Ciprofloxacin - BID, daher vermutlich oral.	JA
21	Infections and infestations	Pyelonephritis	Pyelonephritis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	262/268	JA	JA	Nein	JA		JA

22	Infections and infestations	Helicobacter infection	Helicobacter pylori infection	Tofacitinib 5mg BID + MTX	Nein	134/[>395]	JA	Nein	Nein	**Nein**	Patient hatte weitere UE, unter anderem gastrointestinale Erkrankungen	JA
23	Infections and infestations	Peritonitis	Acute Peritonitis	Adalimumab 40mg + MTX	JA	169/194				JA		
	Infections and infestations	Salpingo-oophoritis	Right adnexitis	Adalimumab 40mg + MTX	JA	190/[>190]				JA		JA
24	Infections and infestations	Meningitis tuberculous	MENINGEAL TUBERCULOSIS	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	117/[>222]	JA	JA	Nein	JA		JA
25	Infections and infestations	Cellulitis	CELLULITIS WITH ABSCESS	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	116/[>128]	JA	JA	JA	**JA (Nein im Studienbericht)**	Zuordnung der SOC zum Zeitpunkt der Berichtslegung nicht abgeschlossen	Nein
26	Infections and infestations	Influenza	Influenza	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	84/86				JA		JA

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Tofacitinib / XELJANZ®. Stand: 22.08.2017. 2017.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib. [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf [Zugriff: 06.08.2018]. 2017.

3. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tofacitinib (XELJANZ®) - 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 haben [online]. Stand: 30.04.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2397/2018-04-30_Modul4A_Tofacitinib.pdf [Zugriff: 08.08.2018]. 2018.

4. 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. Ann Rheum Dis 2017; 76(7): 1253-1262.

5. Strand, V., Ahadieh, S., French, J., Geier, J., Krishnaswami, S. et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis research & therapy 2015; 17: 362.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 652. Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (Ablauf Befristung). Auftrag: A18-28 [online]. Stand: 27.07.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2398/2018-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib-D-357.pdf [Zugriff: 01.08.2018]. 2018.

7. 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: 06.08.2018]. 2017.

8. Pfizer. ORAL STANDARD PROTOCOL: 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. Final Amendment 3. Stand: 07.02.2011. 2011.

9. Pfizer. Tofacitinib (CP-690,550) Final Protocol Amendment 5: 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. Stand: 09.07.2017. 2017.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Baricitinib [online]. Stand: 21.09.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3056/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_BAnz.pdf [Zugriff: 14.08.2018]. 2017.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 531. Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – Addendum zum Auftrag A17-14 [online].

Stand: 25.08.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1974/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_Addendum.pdf [Zugriff: 14.08.2018]. 2017.

12. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation: XELJANZ® 5 mg Filmtabletten [online]. Stand: 07.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 09.08.2018]. 2018.

13. Zhang, Y., Alonso Coello, P., Guyatt, G., Yepes-Nuñez, J. J., Akl, E. A. et al. GRADE Guidelines: 20. Assessing the certainty of evidence in the importance of outcomes or values and preferences – Inconsistency, Imprecision, and other Domains. Journal of Clinical Epidemiology 2018.

14. Evaniew, N., Files, C., Smith, C., Bhandari, M., Ghert, M. et al. The fragility of statistically significant findings from randomized trials in spine surgery: a systematic survey. The Spine Journal 2015; 15(10): 2188-2197.

15. Ridgeon, E. E., Young, P. J., Bellomo, R., Mucchetti, M., Lembo, R. et al. The Fragility Index in Multicenter Randomized Controlled Critical Care Trials*. Critical Care Medicine 2016; 44(7): 1278-1284.

16. Walsh, M., Srinathan, S. K., McAuley, D. F., Mrkobrada, M., Levine, O. et al. The statistical significance of randomized controlled trial results is frequently fragile: a case for a Fragility Index. Journal of Clinical Epidemiology 2014; 67(6): 622-628.

17. Kavanaugh, A. F., Geier, J., Bingham, C., Chen, C., Reed, G. W. Real World Results from a Post-Approval Safety Surveillance of Tofacitinib (Xeljanz): Over 3 Year Results from an Ongoing US-Based Rheumatoid Arthritis Registry [poster]. 2016.

5.2 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	14. August 2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib / Xeljanz®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB

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)
Modul 3A S. 93 ff. Modul	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, der Psoriasis-Arthritis und der Plaque-Psoriasis. **Anmerkung:** Die im Modul 3 des Nutzendossiers unter Abschnitt 3.3.3 angegebenen Kosten pro Packung von Certolizumab Pegol berücksichtigen nicht die Anpassung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers zum 01. Juli 2018. Diese Anpassung wurde im Rahmen des Inflationsausgleiches gemäß § 130a (3a) SGB V vorgenommen, wonach die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nicht wie angegeben 1.486,57 Euro beziehungsweise 4.348,65 Euro betragen, sondern sich Kosten in Höhe von 1.512,33 Euro für zwei Fertigspritzen á 200 mg und 4425,92 Euro für sechs Fertigspritzen á 200 mg ergeben. Diese Anpassung wurde auch bei der Bestimmung der Summe der	Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2018). 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 Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen. […] 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

Stellungnehmer: UCB

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)
3A S. 111 ff. & S. 76 Nutzenbewertung	Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol nicht berücksichtigt, sodass die angegebenen Kosten zu Lasten der GKV in Modul 3 des Nutzendossiers unter Abschnitt 3.3.5 sowie in der Nutzenbewertung auf S. 76 nicht den aktuellen Stand abbilden. Insgesamt werden in der Erhaltungstherapie 26 Spritzen mit dem Wirkstoff Certolizumab Pegol (Fachinformation Cimzia®) benötigt. Die Kosten pro Spritze zu Lasten der GKV betragen seit dem 01 Juli 2018 737,653 Euro (4425,92 Euro /6 Fertigspritzen). Die Gesamtkosten einer Jahrestherapie mit Certolizumab Pegol zu Lasten der GKV betragen somit 19.178,99 Euro. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol zu Lasten der GKV liegen bei 19.178,99 Euro.	Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.
S. 82 Nutzenbewertung	Die zitierte Fachinformation von Cimzia® (Certolizumab Pegol) *„UCB Pharma. Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 23.05.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.“* entspricht nicht der aktuellen Version. Der aktuell verfügbare Stand ist Juni 2018.	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

Fachinformation Cimzia® (Certolizumab Pegol), Stand Juni 2018

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

Datum	16.08.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz®) bei Rheumatoider Arthritis – Nutzenbewertung A17-18 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2018-05-01-D-357
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 (B-MS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Tofacitinib Stellung zu nehmen. Das Produkt Abatacept (Orencia®) ist neben der Behandlung der Psoriasis-Arthritis (PsA) auch für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen zugelassen [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Tofacitinib auch Bristol-Myers Squibb (BMS).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Zusammenfassung: Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf zwei Punkte der Dossierbewertung des IQWiG im Detail eingegangen: 1) ACR 50 und 70	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2) Physician Global Score	

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. 61	**1) Ausschluss des Endpunkts Ansprechen nach ACR 70 und ACR 50** Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes „Ansprechen“ erhoben mit dem American College of Rheumatology (ACR) ACR 70 und ACR 50 In der vorliegenden Studie ORAL STRATEGY, bei der es sich um eine randomisierte doppelblinde Phase IIIB/IV Studie handelt, ist ACR 50 zu Monat 6 als primärer Endpunkt definiert. In der ORAL STANDARD – einer randomisierten, parallelen, multizentrischen und doppelblinden Phase III Studie wurde ACR70-Response erhoben, welche einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tofacitinib zeigen konnte[4]. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) hat in ihrem Leitfaden für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis das ACR als beurteilungs- und erhebungsrelevantes Verbesserungskriterium bezeichnet[5]. BMS vertritt die Ansicht, dass von Zulassungsbehörden akzeptierte primäre Endpunkte in der frühen Nutzenbewertung	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). Die Morbidität wird vom pharmazeutischen Unternehmer erhoben mittels Remission, niedriger Krankheitsaktivität, krankheitsspezifischer Symptome, patientenberichteter Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus sowie Gesundheitszustand.

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)
	Berücksichtigung finden sollten. **Vorgeschlagene Änderung:** **Würdigung und Berücksichtigung der Endpunkte ACR 50/70 in der Nutzenbewertung**	
	2) Ausschluss des Endpunkts Physician Global Assessment Die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den behandelnden Arzt stellt aus Sicht von BMS einen wichtigen behandlungsrelevanten Endpunkt dar und entfaltet dadurch direkte Patientenrelevanz. Analog zu Punkt **1)** handelt es sich beim Endpunkt Physician Global Assessment weiterhin auch aus Sicht der EMA um einen in Studien zur rheumatoiden Arthritis relevanten Parameter[5]. **Vorgeschlagene Änderung:** **Würdigung und Berücksichtigung des Physician Global Assessment als patientenrelevanten Endpunkt**	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).

Literaturverzeichnis

1. Pfizer. Fachinformation Xeljanz® 5 mg Filmtabletten [online]. 06.2018. [Aufgerufen am 13.08.2018]. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/016033.

2. IQWiG. Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Aufgerufen am 13.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2398/2018-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib-D-357.pdf.

3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Orencia® [online]. 07.2017. [Aufgerufen am 13.08.2018]. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/010292.

4. G-BA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Tofacitinib (XELJANZ®) [online]. 04.2018 [Aufgerufen am 13.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2397/2018-04-30_Modul4A_Tofacitinib.pdf

5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis [online]. 2017. [Aufgerufen am 13.08.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/01/WC500241042.pdf

5.4 Stellungnahme des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen e.V.

Datum	<< 16.08.2018 >>
Stellungnahme zu	<< Tofacitinib (Xeljanz) >>
Stellungnahme von	<< Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V. (BDRh) >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BDRh (Prof. Dr. J. Kekow)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der ersten Bewertung durch das IQWiG wurde für den JAK-Inhibitor Tofacitinib im Vergleich mit Adalimumab kein Zusatznutzen attestiert. Dieses Ergebnis resultiert aus einer subtilen Subgruppenanalyse, die in verschiedenen Stellungnahmen wie auch der durch den BDRh als nicht praxisrelevant angesehen wird. Gegenstand der Untersuchungen waren Daten der Oral Standard und später der Oral Strategy Studie [1, 2]. Langzeitdaten zu Tofacitinib wurden nicht berücksichtigt [3-5]. Im Nachgang der Analysen wurden aus den Studien Oral Standard und Oral Strategy neue Gruppen gebildet. Im Ergebnis des IQWiG stellt sich das Sicherheitsprofil als ungünstiger als für Adalimumab dar. Dieser Bewertung möchten wir mit dieser Stellungnahme nicht folgen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Die beiden berücksichtigten Studien verfolgten unterschiedliche primäre Endpunkte. Hinsichtlich der Patientensicherheit baute die Oral Strategy auf Erfahrungen mit früheren Tofacitinib-Studien auf. Neu wurde im Protokoll das Ausschlusskriterium Lymphopenie (Zellzahl unter 750/mm3) aufgenommen. Weiter unterscheiden sich die Studien hinsichtlich der Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis (ACR 1987 versus ACR 2010) [6]. Es sei darauf hingewiesen, dass die Zulassungsbehörden für Biosimilars in den Head to Head Studien mit dem Originator nur die damals gültigen Klassifikationskriterien (ACR 1987) gelten lassen. Das IQWiG geht davon aus, dass es sich in den beiden Studien um vergleichbare Populationen handelt. Aus klinischer Sicht muss darauf hingewiesen werden, dass die neuen ACR-Kriterien Labor-getriggert sind, während die alten ACR-Kriterien klinisch fokussiert sind (Arthritis). Daher bleiben Zweifel an der Vergleichbarkeit der Kollektive aus Oral Standard und Oral Strategy. Die Neubewertung durch das IQWiG geht der Häufigkeit	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BDRh (Prof. Dr. J. Kekow)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schwerwiegender Infektionen in den beiden Therapiearmen nach. Es ist festzustellen, dass die Anzahl dieser SAEs (inklusive der SIE) sehr gering ist. Die vorliegenden Analysen der gepoolten Daten aus Oral Standard und Oral Strategy lassen keine besonderen Patientenrisiken erkennen, die nicht schon von anderen Untersuchungen mit verschiedenen DMARDs oder Biologicals bekannt sind.	
Deutliche Unschärfen ergeben sich durch die klinikferne Definition eines SIE (Infektion mit Hospitalisierung und / oder parenterale Antibiose). Zugangsmöglichkeiten zum Gesundheitssystem spielen hier ebenso eine Rolle wie die Auswahl der Antibiotika. Demgegenüber sind SAEs wie kardiovasculäre Ereignisse oder Tumoren viel konkreter und international vergleichbar. Erst Langzeitstudien und Registerdaten lassen eine zuverlässige Beurteilung des Nebenwirkungsprofils eines neuen Pharmakons zu. Als klassisches Beispiel mag die Aufdeckung der Nebenwirkung einer Polyneuropathie mit dem DMARD Leflunomid durch das Register an der Charite gelten. Die Publikation im Lancet zur Oral Strategie Studie sieht kein erhöhtes Risikos für schwerwiegende Infektion im Tofacitinib-Arm. Das wird auch in der Auswertung des IQWiG bestätigt (Tabelle 13 der Dossierbewertung). In der Studie Oral Standard wird ein geringes Signifikanzniveau zu Ungunsten von Tofacitinib errechnet. Die in beiden Studien berichteten schwerwiegenden Infektionen sind zahlenmäßig sehr gering und können als Einzelbeobachtungen ohne Systematik gelten. In der Oral Standard Studie lassen sich 7 Ereignisse mit Infektionen diskutieren, die nicht zwingend als SIE einzustufen sind (Oral Strategy 8 Ereignisse). Auch bei Berücksichtigung aller SIE-Meldungen zeigt die Oral Strategy Studie kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen. Eine Bewertung des Risikoprofils sollte auch die pharmakologischen	**Nebenwirkungen** *SUE* Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Metaanalyse. *Abbruch wegen UE, Infektionen* Für die patientenrelevanten Endpunkte Abbruch wegen UE sowie Infektionen ergibt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX. *Schwerwiegende Infektionen (SOC; SIE)* Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen liegen die Ergebnisse aus zwei verschiedenen Operationalisierungen vor. Für die Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von

Stellungnehmer: BDRh (Prof. Dr. J. Kekow)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eigenschaften einer Prüfsubstanz berücksichtigen. Adalimumab hat unter den TNF-Blockern eine relativ lange Halbwertszeit (2 Wochen). Sie beträgt bei Tofacitinib nur 3 Stunden. Damit kann auf mögliche Nebenwirkungen äußerst zeitnah reagiert werden bzw. eine Therapieumstellung erfolgen. Demgegenüber ist die Immunsuppression von Adalimumab für Wochen persistierend. In der eigenen klinischen Anwendung findet das bereits seinen Niederschlag, indem multimorbide Pateinten, auch mit erhöhtem Infektionsrisiko, vorzugsweise mit Tofacitinib behandelt werden. Die klinischen Verläufe unterstützen seit gut einem Jahr diese Strategie.	Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX in der Metaanalyse (Gesamt-RR: 2,60 [1,21; 5,57]; p-Wert=0,014). Die a priori geplante und bei der rheumatoiden Arthritis gebräuchliche Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als serious infection event (SIE) erfasst im Gegensatz zur SUE-Operationalisierung auch solche Infektionen, bei denen eine parenterale, nicht stationäre Antibiotikatherapie erforderlich ist. Bei der Auswertung der SIE-Daten zeigte sich in der Metaanalyse für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gesamt-RR: 1,81 [0,95; 3,46]; p-Wert=0,070; siehe auch Addendum). Da in der vorliegenden Indikation über die Operationalisierung SIE auch schwerwiegende Infektionen erfasst werden, die über die SUE „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ hinausgehen, wird sie als die hier relevantere Operationalisierung angesehen. Insgesamt wird daher für den Endpunkt weder ein Vor-, noch ein Nachteil abgeleitet.
Hinsichtlich des Risikoprofils von Tofacitinib liegen verschiedene Publikationen vor, die ebenfalls ein günstiges Nutzen- / Risikoverhältnis zeigen [3-5]. Auf therapeutische Probleme bei Adalimumab wurde nicht eingegangen. Sie waren bereits Teil der BDRh-Stellungnahme im ersten Bewertungsverfahren von Tofoacitinib [7, 8].	
Die oral Applikationsform von Tofacitinib hat sich inzwischen als sehr positiv aus Patientensicht gezeigt. Auch dieser Umstand sollte berücksichtigt werden.	Diese Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Inzwischen konnte ein nationale Leitlinie erstellt werden, die die neuen JAK-Inhibitoren im Therapiealgorithmus nach Versagen klassischer DMARDs platziert, wobei sie in therapeutischen Wertigkeit mit den etablierten Biologicals gleichziehen [9]. Zitat aus der Publikation: „tsDMARDs, derzeit namentlich die JAK-Inhibitoren (JAKi) Tofacitinib und Baricitinib, sind eine gleichwertige alternative Therapieoption zu bDMARDs nach Versagen einer csDMARD-Therapie“.	Auch diese Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die Herleitung der zweckmäßige Vergleichstherapie wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

Stellungnehmer: BDRh (Prof. Dr. J. Kekow)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend kann der BDRh der erneuten Auswertung der Tofacitinib-Daten nicht folgen.	
Literaturverzeichnis: 1. 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**(10093): p. 457-468. 2. van Vollenhoven, R.F., et al., *Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis.* N Engl J Med, 2012. **367**(6): p. 508-19. 3. Cohen, S., et al., *Worldwide, 3-Year, Post-Marketing Surveillance Experience with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis.* Rheumatol Ther, 2018. **5**(1): p. 283-291. 4. 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. Machado, M.A.A., et al., *Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study.* Arthritis Res Ther, 2018. **20**(1): p. 60. 6. Aletaha, D., et al., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.* Arthritis	

Stellungnehmer: BDRh (Prof. Dr. J. Kekow)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rheum, 2010. **62**(9): p. 2569-81. 7. 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. 8. 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. 9. Fiehn, C., et al., *[S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs].* Z Rheumatol, 2018. **77**(Suppl 2): p. 35-53.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BDRh

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: **siehe Stellungnahme**	

Literaturverzeichnis:

1. 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**(10093): p. 457-468.
2. van Vollenhoven, R.F., et al., *Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis.* N Engl J Med, 2012. **367**(6): p. 508-19.
3. Cohen, S., et al., *Worldwide, 3-Year, Post-Marketing Surveillance Experience with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis.* Rheumatol Ther, 2018. **5**(1): p. 283-291.
4. 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. Machado, M.A.A., et al., *Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study.* Arthritis Res Ther, 2018. **20**(1): p. 60.
6. Aletaha, D., et al., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.* Arthritis Rheum, 2010. **62**(9): p. 2569-81.
7. 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.
8. 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.
9. Fiehn, C., et al., *[S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs].* Z Rheumatol, 2018. **77**(Suppl 2): p. 35-53.

5.5 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	20. August 2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz®) Vorgangsnummer 2018-05-01-D-357
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 2018 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/361). 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. AbbVie ist Zulassungsinhaber von Adalimumab (Humira®) im gleichen Anwendungsgebiet und nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Tofacitinib (Vorgangsnummer 2018-05-01-D-357).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

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-Berücksichtigung des Endpunkts Verbesserung von Schmerz (VAS) ≥ 10 mm Originalwortlaut: Dossierbewertung A18-28, S. 56: „Wie im Addendum zur Erstbewertung werden die präspezifizierten Auswertungen zur mittleren Veränderung des Schmerzes herangezogen." Anmerkung: Im Addendum zur Erstbewertung hatte das IQWiG den 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. Weiterhin wurde auf die Dossier-Bewertung von Baricitinib verwiesen, in der sich auf Grund der dort vorliegenden Studien ebenfalls keine geeignete MID ableiten ließe. Die vom IQWiG aufgestellte Annahme des 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 (1-3).	**Morbidität** Die Morbidität wird vom pharmazeutischen Unternehmer erhoben mittels Remission, niedriger Krankheitsaktivität, krankheitsspezifischer Symptome, patientenberichteter Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus sowie Gesundheitszustand. […] *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). Die über die VAS erhobene Schmerzintensität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. In der Metaanalyse der beiden Studien zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Stellungnehmer: AbbVie

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)
	Nach Auffassung von AbbVie Deutschland ist eine MID von 10 mm geeignet um eine Responderanalyse durchzuführen und sollte entsprechend in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	
	Endpunkt SDAI ≤ 3,3 Originalwortlaut: Dossierbewertung A18-28, S.61: „Weitere nicht eingeschlossene Endpunkte Folgende vom pU vorgelegten Endpunkte und Operationalisierungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechend der Begründungen in der Erstbewertung A17-18 nicht eingeschlossen, und an dieser Stelle daher auch nicht erneut kommentiert: Morbidität • Remission: o DAS28-4 ESR ≤ 2,6 o DAS28-4 CRP ≤ 2,6 o *SDAI ≤ 3,3*	*Remission (CDAI ≤ 2,8; SDAI ≤ 3,3; boolesche Definition nach ACR-EULAR)* 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. Daher 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 unter Tofacitinib+MTX

Stellungnehmer: AbbVie

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)
	<u>Anmerkung:</u> Offenbar ist dem IQWiG hier ein Fehler unterlaufen, da das Remissionskriterium SDAI ≤ 3,3 in dieser Nutzenbewertung durchaus zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird (siehe z. B. S. 39 + 55), was von AbbVie Deutschland begrüßt wird und in Einklang mit aktuellen Leitlinien ist (4, 5).	oder Adalimumab+MTX annähend gleich viele Patienten eine Remission (Metaanalyse - Gesamt-RR: 1,14 [0,88; 1,49]; p-Wert=0,324). Der Endpunkt „Remission“ wurde in beiden Studien darüber hinaus u.a. über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Für den Endpunkt „Remission“ zeigten analog zu den Ergebnissen der Operationalisierung als *CDAI ≤ 2,8* weder die Operationalisierung als SDAI ≤ 3,3, noch die Operationalisierung über die boolesche Definition nach ACR-EULAR statistisch signifikante Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. In der Gesamtschau resultiert für den Endpunkt Remission für Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX weder ein positiver, noch ein negativer Effekt.
	Anteil Patienten mit hoher Krankheitsaktivität <u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A18-28, S. 69: „Zu Schritt 4:	Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die vorangegangenen Beschlüsse des G-BA im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017[11] stützen. Die dort

[11] Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib; Beschluss vom 19. Oktober 2017 zu Tofacitinib; Beschluss vom 15. Februar 2018 zu Sarilumab.

Stellungnehmer: AbbVie

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 pU nutzt das Vorliegen von Gelenkerosionen sowie weitere Faktoren zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren. Das Vorgehen des pU ist insgesamt nachvollziehbar und der Anteil von *18,66 % der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren* in der Größenordnung plausibel. *Es ergeben sich Unsicherheiten dadurch,* dass im Vergleich mit den vom G-BA genannten ungünstigen Prognosefaktoren unklar ist, ob es sich bei dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Gelenkerosionen um ein frühes Auftreten der Gelenkerosionen handelt. *Für den Parameter Krankheitsaktivität ist zudem lediglich der DAS28 verwendet worden*." 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 wurde vom IQWIG ebenso bereits angemerkt (siehe Dossierbewertung). Daten aus dem RABBIT-Register zeigen z. B., dass ungefähr 35% von den	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.

Stellungnehmer: AbbVie

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)
	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 weitere 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.	
	Repräsentativität der Kerndokumentation Originalwortlaut: Dossierbewertung A18-28, S. 70: „Zu Schritt 1: Die Obergrenze von 68,6 % der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis ermittelt der pU aus der Kerndokumentation (Datenjahr 2014) [20]. Es besteht die grundsätzliche Limitation der Studie, dass lediglich Patientinnen und Patienten aus rheumatologischen Praxen und Zentren eingeschlossen wurden und dadurch eine leichte Überschätzung der Schweregradverteilung bestehen kann. Unklar ist, auf welchen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: AbbVie

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)
	Kriterien die Rheumatologinnen und Rheumatologen den Schweregrad bestimmt haben. Wie auch vom pU beschrieben, wird in den Publikationen von Albrecht 2017 und Zink 2014 [20,22] auf Unsicherheiten hinsichtlich der Repräsentativität der Daten verwiesen. So lässt sich in einem Abgleich mit der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern eine Erfassung von etwas schwerer und länger Erkrankten innerhalb der Kerndokumentation beobachten [22]. Es ist daher insgesamt von einer Unsicherheit der Daten auszugehen, nicht zuletzt auch, weil der pU lediglich 1 Datenjahr (2014) betrachtet.“ <u>Anmerkung:</u> 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: „Deutschlandweit in rheumatologischen Schwerpunkteinrichtungen durchgeführt, hat sich die Kerndokumentation als Instrument zur Beschreibung und Analyse der medizinischen Versorgungsleistung etabliert“ (6). Anhand der Entwicklungen im Versorgungsgeschehen können Patientenzahlen abgeleitet werden.	

Stellungnehmer: AbbVie

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)
	Dosierungsempfehlung für Adalimumab Originalwortlaut: Tofacitinib Nutzendossier Modul 3A, S. 89: “Die Dosierungsempfehlung pro Adalimumab-Gabe beträgt 40 mg.“ Anmerkung: AbbVie Deutschland ist es wichtig klarzustellen, dass die Dosierungsempfehlung von Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen sind (7).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. 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. 2008;9(2):105-21.

2. 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(8):1720-7.

3. 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):280-9.

4. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-77.

5. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Zeitschrift für Rheumatologie. 2018;77(2):35-53.

6. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Die Kerndokumentation der Rheumazentren (aufgerufen am 20.08.2018). 2018 [Available from: https://dgrh.de/Start/Wissenschaft/Forschung/Versorgungsforschung/Erwachsenen-Kerndokumentation.html.

7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation. Humira® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira® 40 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand April 2018.

5.6 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	20.08.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz®) nach Fristablauf, Pfizer Deutschland GmbH
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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)
	<u>Anmerkungen der Roche Pharma AG</u> In der vorliegenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Tofacitinib in der Indikation rheumatoide Arthritis (Neubewertung nach Fristablauf – Patientenpopulation b2) werden bDMARD-naive Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis betrachtet, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist. **Anmerkung 1:** Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt in dem eingereichten Nutzendossier zur Domäne „Sicherheit“ sowohl positive als auch negative Effekte für Tofacitinib+MTX im Vergleich zur ZVT (Adalimumab+MTX) [3]. Als Vorteile für Tofacitinib+MTX im Vergleich zur ZVT (Adalimumab+MTX) werden ein reduziertes Auftreten allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (gemäß SOC), eine Verringerung der Manifestation von Gelenkschwellungen und einer arteriellen Hypertonie (jeweils gemäß PT) sowie eine Reduktion in nachgewiesenen Therapieabbrüchen aufgrund von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	

Stellungnehmer: Roche

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)
	(gemäß SOC) dargestellt [Modul 1 und 4 der Nutzenbewertung]. Das IQWiG bewertet die vorgebrachten Argumente für einen etwaigen Vorteil von Tofacitinib nur teilweise und thematisiert in seiner Nutzenbewertung lediglich die angeführten Vorteile zur verringerten Häufigkeit des Auftretens eines UE-induzierten Abbruchs aufgrund von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (gemäß SOC). Da diese lediglich die Symptomatik der Grunderkrankung abbildeten und daher bereits in den Morbiditätsendpunkten erfasst seien, könnte hier laut IQWiG nicht von einem spezifisches UE ausgegangen werden [IQWiG-Bewertung]. Die weiteren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgebrachten Argumente zu einem etwaigen Vorteil von Tofacitinib in der Endpunktdomäne „Sicherheit“ werden in der Nutzenbewertung des IQWiG aus Sicht der Roche Pharma AG nicht hinreichend gewürdigt. Die Roche Pharma AG möchte daher anmerken, dass für die vollumfängliche Bewertung der Endpunktdomäne „Sicherheit“ eine adäquate Reflektion sämtlicher, durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgebrachten Vor- und Nachteile des bewerteten Wirkstoffes erforderlich ist und jegliche verfügbare Evidenz bewertet werden sollte.	

5.7 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	15.08.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib / Xeljanz® (2018-05-01-D-357)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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]**, in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **[12]** und im entsprechenden IQWiG-Bericht **[13]** angeführt.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
2) 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 **[12]**. Ersteres ist in einem dynamischen Indikationsgebiet tendenziell zum Nachteil neuerer Wettbewerbsprodukte und -verfahren, Letzteres tendenziell zum Nachteil älterer Wettbewerbsprodukte und -verfahren.	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 **[14]**, • 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 **[15]**, • 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 **[16]**, • 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 **[17]**; • Pattloch D et al., Das erste Biologikum bei rheumatoider Arthritis: Einflussfaktoren auf die Therapieentscheidung. Z Rheumatol. 2017 **[18]**. Insbesondere jedoch beantragt Medac die Aufnahme und Berücksichtigung der alten wie der aktuellen neuen deutschen Behandlungsempfehlung: • Krüger K et al., S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen	entnehmen.

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

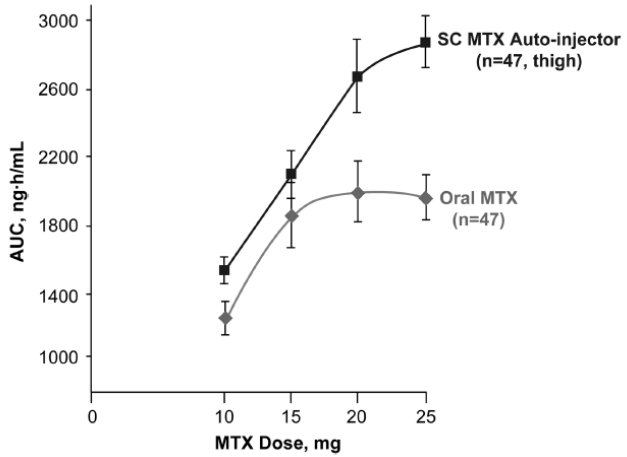
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. Z Rheumatol 2012 **[19]**, • Fiehn C et al., S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol. 2018 **[20]**.	
3) Für die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte befristete Fragestellung für Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX in der Patientenpopulation der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, beansprucht der pharmazeutische Hersteller keinen Zusatznutzen **[8]**. Gleichwohl glaubt Pfizer, die entsprechende Anzahl der Patienten in der GKV mit 70.207–97.297 hinreichend hergeleitet und beschrieben zu haben **[8] [10]**. Nachdem Medac bereits Fragen hinsichtlich der Herleitung der Zielpopulation und Verwendung von ALBRECHT et al. beispielsweise hinsichtlich ungünstiger Prognosefaktoren im Verfahren 2017-05-01-D-283 geäußert hatte **[21] [22]**, äußert sich das IQWiG in dieser erneuten Nutzenbewertung erfreulicherweise zur Berechnung des therapeutischen Bedarfs: „Jedoch sind das methodische Vorgehen sowie vom pU getroffene Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar. Es bestehen zudem Unklarheiten und Unsicherheiten bei den verwendeten Quellen.“ **[13]**	Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die vorangegangenen Beschlüsse des G-BA im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis aus dem Jahr 2017[12] 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.
4) Wann für die Patientenpopulation der bDMARD-naiven Patienten eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sollte nach	

[12] Beschluss vom 21. September 2017 zu Baricitinib; Beschluss vom 19. Oktober 2017 zu Tofacitinib; Beschluss vom 15. Februar 2018 zu Sarilumab.

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einschätzung von Medac sowohl mit der aktualisierten europäischen als auch deutschen Behandlungsleitlinie erfolgen **[14] [20]**. Die EULAR Empfehlungen lauten zum angemessenen therapeutischen Einsatz von Methotrexat: „MTX should be part of the first treatment strategy“, aber im selben Abschnitt darüber hinaus präziser: “MTX should be rapidly escalated, usually to 25–30 mg/week, orally or subcutaneously administered, with folic acid supplementation, and the maximal MTX dose, if tolerated, should be sustained for about 8–12 weeks to judge the MTX treatment response”. **[14]** Die DGRh Empfehlungen lauten zum angemessenen therapeutischen Einsatz von Methotrexat **[20]**: „Wenn nach spätestens 12 Wochen unter *optimierter Starttherapie* noch kein adäquates Therapieansprechen bzw. wenn spätestens nach 24 Wochen noch keine Remission erreicht werden konnte, muss die Therapie angepasst werden“. „Als optimale Startdosis werden bei fehlenden Kontraindikationen 15 mg/Woche empfohlen, …“. „Eine rasche Dosissteigerung bis auf 25 mg/Woche scheint nach neueren Studiendaten bei fehlenden Gegenanzeigen […] möglich und erhöht die Wirksamkeit bei nur geringen Verträglichkeitsproblemen.“ „Wegen Resorptionsproblemen bei einem Teil der Patienten und eingeschränkter Bioverfügbarkeit oberhalb 15 mg bei oraler Applikation […] erscheint ein Beginn der MTX-Therapie in parenteraler Form (üblicherweise subkutan) vorteilhaft.“ „Bei erfolglosem Beginn mit einer oralen MTX-Therapie sollte vor einem Substanzwechsel noch ein Versuch mit subkutaner Applikation gemacht werden“. „Die MTX-Gabe sollte standardmäßig durch Folsäure-Substitution (einmalig 5 (–10) mg ca. 24h nach der MTX-Gabe) begleitet werden.“	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5) Damit folgen sowohl die aktualisierten europäischen als auch deutschen Behandlungsleitlinie **[14] [20]** den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen, dass parenterales Methotrexat in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen besser bioverfügbar ist, eine höhere Wirksamkeit erzielt und zudem besser verträglich ist **[23] [24] [25] [26]**.  Eine höhere Effektivität mit der subkutanen Gabe von Methotrexat bei Dosierungen ≤15mg/Woche darf daher inzwischen als etabliert gelten **[24]** und entspricht damit dem Verständnis von „on its optimal use“ gemäß der Behandlungsleitlinien.	
6) Medac vermisst daher die Berücksichtigung der optimierten Starttherapie sowohl in der Herleitung der Patientenpopulation des pharmazeutischen Herstellers als auch in der Kritik durch das IQWiG. Die in dieser Nutzenbewertung dargelegte Patientenpopulation der	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, erscheint Medac daher unter Berücksichtigung einer angemessenen ‚Basistherapie' maßlos überschätzt. Deshalb möchte Medac an dieser Stelle ausdrücklich zusammenfassend zitieren: „MTX wird vorzugsweise subkutan in einer mittleren Startdosis von 15 mg wöchentlich verwendet." **[27]**	
7) Im Nutzendossier des Herstellers Pfizer Pharma GmbH wird behauptet **[8]**: „Bislang ist weltweit neben Tofacitinib nur ein weiterer oraler JAK-Inhibitor in der EU zur Behandlung der RA zugelassen (Baricitinib; Zulassung am 15.02.2017). Diese Substanzen bieten im Vergleich zu den bislang verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen in dieser Indikation einen neuartigen Therapieansatz." Diesbezüglich erlaubt Medac sich folgenden grundsätzlichen pharmakologischen Hinweis: „Methotrexate is a JAK/STAT pathway inhibitor" **[28] [29] [30] [31]**.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
9) 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.	Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac

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] 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. 2018

[9] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 2, o.O. 2018

[10] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 3a, o.O. 2018

[11] Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tofacitinib (Xeljanz®). Modul 4a, o.O. 2018

[12] 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

[13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Tofacitinib – (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (Ablauf der Befristung). Dossierbewertung, Köln 2018 (= IQWiG-Berichte Nr. 652)

[14] 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

[15] 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

[16] 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

[17] 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

[18] Pattloch D et al., Das erste Biologikum bei rheumatoider Arthritis: Einflussfaktoren auf die Therapieentscheidung. Z Rheumatol. 2017;76:210-218

[19] 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

[20] Fiehn C et al., S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten.Z Rheumatol. 2018;77(Suppl 2):35-53

[21] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Stellungnahme zu Tofacitinib / Xeljanz® (2017-05-01-D-283) vom 22.08.2017, o.O. 2017

[22] 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

[23] 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

[24] 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

[25] 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

[26] 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

[27] Krüger K., Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis und ihrer Komorbiditäten. Internist. 2018;59:341-351

[28] Thomas S et al., Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor. PLoS One. 2015;10(7):e0130078

[29] Thomas S et al., Effect of methotrexate on JAK/STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasms. Lancet. 2015;385 Suppl 1:S98

[30] 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

[31] 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

5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Datum	21.08.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (A18-28)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: dgrh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unter der Auftragsnummer A 17 – 27 war 2017 durch das IQWiG eine Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tofacitinib bei rheumatoider Arthritis erfolgt, die damals von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie in einer Ihnen vorliegenden Stellungnahme vom 21.8.2017 kommentiert worden war. Jetzt legte das IQWiG unter der Auftragsnummer A18-28 zum 27.7.2018 eine neuerliche Nutzenbewertung des Wirkstoffes vor (1). Die nochmalige Bewertung erfolgte auf der Basis eines neuen Dossiers des Herstellers mit Studiendaten, die zum Zeitpunkt des früheren Dossiers noch nicht vorlagen. Unterdessen bestehen nach Zulassung der Substanz und Anwendung in der Praxis auch in Deutschland deutlich mehr Erfahrungen mit dem Einsatz von Tofacitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) außerhalb von Studien. Außerdem sind weitere Daten zum Einsatz bei RA publiziert worden.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Im neuen Bericht wurde die Kombinationstherapie Tofacitinib + Mtx im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bDMARD + Mtx (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die bisher nicht mit bDMARD therapiert worden waren, bewertet. Vom Hersteller wurde aus der bDMARD-Gruppe Adalimumab als Vergleichssubstanz ausgewählt. Die beiden Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY wurden erneut bewertet, jedoch ergab sich durch Zusammenfassung der relevanten Patientenpopulationen jetzt eine neue zu bewertende Teilpopulation.	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Für sämtliche Endpunkte des Bereiches Wirksamkeit zeigt die neue Analyse keine Unterschiede zwischen den beiden verglichenen	<u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2</u>

Stellungnehmer: dgrh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gruppen. Es ergeben sich hier somit keine neuen Konsequenzen im Vergleich zur früheren Nutzenbewertung, die seitens der Fachgesellschaft kommentiert werden müssten. Das Gleiche gilt im Bereich Sicherheit für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen. Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SIEs) hingegen wurde in der neu gebildeten Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Tofacitinib + Mtx errechnet. Hieraus wird in der Endbewertung ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Tofacitinib + Mtx im Vergleich zu Adalimumab + Mtx abgeleitet. Diese neue Bewertung bedarf aus Sicht der Fachgesellschaft der Kommentierung.	Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen, liegen Auswertungen der beiden Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD inklusive einer Metaanalyse beider Studien vor. Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Remission, niedrige Krankheitsaktivität, Fatigue, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität, geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke, körperlicher Funktionsstatus oder den Gesundheitszustand) sowie Lebensqualität keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Auch in der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile ableiten. 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.
Bei der genaueren Betrachtung der SIEs (siehe Anhang C, Tabelle 27) fällt zunächst in der relevanten Teilpopulation eine insgesamt niedrige	**Nebenwirkungen**

Stellungnehmer: dgrh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fallzahl auf, was die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Ergebnisses erhöht. Dieser Verdacht erhärtet sich anhand der Fallzahl unter beiden Therapien: Unter Tofacitinib bewegt sich diese Rate mit 20/533 in einem für die Substanz aus zahlreichen weiteren Studien und Metaanalysen zu erwartenden Bereich, wie auch ein systematischer Review dieser Studien zeigt (2). Unter Adalimumab hingegen liegt sie mit 8/533 im Vergleich zu den aus der Literatur bekannten Zahlen außergewöhnlich niedrig (2, 3). Die Auswertung weist also nicht auf eine relevante Risikoerhöhung unter Tofacitinib, sondern eher auf eine (artefiziell?) stark erniedrigte Rate unter Adalimumab hin. Bei Analyse der einzelnen Fälle ist kein spezielles Risikomuster zu erkennen, was die vorher postulierte Möglichkeit eines zufälligen Ergebnisses noch verstärkt. Eine publizierte Metaanalyse zeigt in der Tat, dass die SIE-Rate von Adalimumab sich nicht relevant von der unter Tofacitinib unterscheidet (2). Dazu existieren Langzeit-Extensionsdaten über bis zu neun Jahre, die keine Signale für ein erhöhtes SIE-Risiko unter Tofacitinib liefern (4).	*SUE* Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Metaanalyse. *Abbruch wegen UE, Infektionen* Für die patientenrelevanten Endpunkte Abbruch wegen UE sowie Infektionen ergibt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX. *Schwerwiegende Infektionen (SOC; SIE)* Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen liegen die Ergebnisse aus zwei verschiedenen Operationalisierungen vor. Für die Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX in der Metaanalyse (Gesamt-RR: 2,60 [1,21; 5,57]; p-Wert=0,014). Die a priori geplante und bei der rheumatoiden Arthritis gebräuchliche Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als serious infection event (SIE) erfasst im Gegensatz zur SUE-Operationalisierung auch solche Infektionen, bei denen eine parenterale, nicht stationäre Antibiotikatherapie erforderlich ist. Bei der Auswertung der SIE-Daten zeigte sich in der Metaanalyse für die Gesamtpopulation kein statistisch

Stellungnehmer: dgrh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gesamt-RR: 1,81 [0,95; 3,46]; p-Wert=0,070; siehe auch Addendum). Da in der vorliegenden Indikation über die Operationalisierung SIE auch schwerwiegende Infektionen erfasst werden, die über die SUE „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ hinausgehen, wird sie als die hier relevantere Operationalisierung angesehen. Insgesamt wird daher für den Endpunkt weder ein Vor-, noch ein Nachteil abgeleitet.
Unterdessen liefern auch Real World-Daten (5) sowie die Erfahrungen deutscher Zentren in den 15 Monaten seit Zulassung die Erkenntnis, dass Tofacitinib in Bezug auf das Auftreten von SIE im Vergleich zu bDMARD keinesfalls durch ein erhöhtes Risiko auffällt – dies deckt sich mit den Erfahrungen im eigenen Zentrum.	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Zusammengefasst sind die in der vorliegenden Nutzenbewertung ermittelten Hinweise auf einen geringeren Nutzen von Tofacitinib in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus unserer Sicht nur auf die hier untersuchte Studien-Subpopulation zu beziehen und halten einer Gesamtanalyse nicht stand. Bei Würdigung aller verfügbaren Studiendaten und der bisherigen in der Praxis gesammelten Erfahrungen ist aus Sicht der Fachgesellschaft bezüglich der Häufigkeit schwerer Infektionen ein Unterschied zwischen Tofacitinib einerseits und Adalimumab sowie weiteren bDMARD andererseits nicht zu erkennen, der Nutzen ist dementsprechend als gleich zu bewerten.	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten wie folgt bewertet: <u>b) bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist</u> b2) Für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist, ist der Zusatznutzen für Tofacitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: dgrh

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: Nutzenbewertung Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis). IQWiG-Berichte Nr. 652, 27.7.2018.

2. Strand V, Ahadieh S, French J et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Res Ther 2015; 17: 362.

3. Burmester GR, Landewe R, Genovese MC et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2017; 76: 414-417.

4. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and efficacy in open-label,

long-term extension studies over 9 years. Arthritis Rheum 2017; 69 (Suppl.10), 522.

5. Cohen S, Curtis JR, de Mais R et al. Worldwide, 3-Year, Post-Marketing Surveillance Experience with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. Rheumatol Ther 2018; 5: 283 – 291.

5.9 Stellungnahme der Amgen GbmH

Datum	21.08.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (XELJANZ®), Verfahrensnummer: 2018-05-01-D-357
Stellungnahme von	*AMGEN GmbH* Riesstraße 24 80992 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AMGEN GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß Fachinformation ist Tofacitinib (Xeljanz®) zugelassen zur „Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ (EMA 2018). Wenn Methotexat nicht vertragen wird oder ungeeignet ist, kann Tofacitinib als Monotherapie gegeben werden (EMA 2018). AMGEN plant mit Amgevita® ein Biosimilar zum Wirkstoff Adalimumab u.a. in der Indikation rheumatoide Arthritis in Verkehr zu bringen. AMGEN nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Tofacitinib (Xeljanz®) in der oben genannten Indikation teil.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AMGEN 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)
S.56, Z. 26 – 32	Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung, dass der Endpunkt EQ-5D VAS der Endpunktkategorie Gesundheitszustand und nicht der Kategorie Lebensqualität zugeordnet wird (IQWiG 2018). **Position von AMGEN:** Aus Sicht von AMGEN bildet der EQ-5D in seiner Gesamtheit (Index-Wert [basierend auf einer länderspezifischen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung] und EQ-5D VAS [von Patienten selbst bewertet mit der VAS]) generische Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. In der wissenschaftlichen Literatur wird der EQ-5D in grundlegenden Publikationen als generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen (Brazier et al. 2007; Drummond et al. 2005; Feeny et al. 1995; Hernandez-Alava und Pudney 2017; Hurst et al. 1997; Koller et al. 2009; Marra et al. 2005; Szende et al. 2014; The EuroQol Group 1990; Torrance et al. 1995). In der Publikation zur Validierung der deutschen Version des EQ-5D wird der EQ-5D als „ein Indexinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ aufgeführt (Schulenburg et al. 1998). Anhand der VAS kann der eigene derzeitige Gesundheitsstand für die 5 Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EQ-5D angegeben	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). **Morbidität** Die Morbidität wird vom pharmazeutischen Unternehmer erhoben mittels Remission, niedriger Krankheitsaktivität, krankheitsspezifischer Symptome, patientenberichteter Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus sowie Gesundheitszustand. […] *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* Der Gesundheitszustand wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand, erfasst mittels

Stellungnehmer: AMGEN 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)
	werden. Die VAS wird als ein valides, reliables Instrument zur Messung der Lebensqualität (Boer et al. 2004) angesehen. **Vorgeschlagene Änderung:** Zuordnung der Daten zum EQ-5D zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität.	EQ-5D VAS, zeigt sich in der Studie ORAL STRATEGY kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX. In der Studie ORAL STANDARD wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.
S. 57 Z. 7 – 26	Das IQWiG schreibt, dass der Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden kann (IQWiG 2018). **Position von AMGEN:** Ein großer Teil der Patienten mit rheumatoider Arthritis haben nach ca. 10 Jahre nach Beginn der Erkrankung relevante Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit (Chaparro Del Moral et al. 2012). In einer Studie wurde festgestellt, dass knapp die Hälfte der Patienten von Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit betroffen war (Chaparro Del Moral et al. 2012). Damit ist die Messung einer Verringerung der Beeinträchtigung durch die Behandlung von hoher Relevanz für die Patienten. Sowohl der WPAI: GH zum allgemeinen Gesundheitszustand als auch der WPAI: RA als krankheitsspezifische Anpassung für die rheumatoide Arthritis messen den Einfluss des aktuellen	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).

Stellungnehmer: AMGEN 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)
	Gesundheitszustands auf die Arbeitsproduktivität wie auch die Fähigkeit, alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen (Lambert et al. 2014; Marra et al. 2005; Stockl et al. 2010; Tang et al. 2011; Zhang et al. 2010). Beide Instrumente (WPAI: GH und WPAI: RA) sind bei Patienten mit rheumatoider Arthritis validiert (Lambert et al. 2014; Tang et al. 2011; Zhang et al. 2010)(Lambert et al. 2014; Marra et al. 2005; Stockl et al. 2010. Es ist nachvollziehbar, dass zur Berechnung der Rücklaufquoten den Anteil berufstätiger Personen in der Studie benötigt wird. Aus Sicht von AMGEN ist auch der Aspekt der Beeinträchtigung der allgemeinen Tätigkeiten, der von allen Patienten unabhängig von einer Berufstätigkeit ausgefüllt werden konnte, ebenfalls patientenrelevant und sollte zur Nutzenbewertung herangezogen werden. **Vorgeschlagene Änderung:** Der patientenrelevante Endpunkt WPAI ist geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten und sollte deshalb berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Boer A.G.E.M. de, van Lanschot J.J.B., Stalmeier P.F.M., van Sandick J. W., Hulscher J. B. F., de Haes, J C J M und Sprangers, M. A. G. 2004. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Quality of Life Research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 13 (2), S. 311–320.
2. Brazier J. E., Ratcliffe J., Tsuchiya A. und Salomon J. 2007. *Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation,* 2. Aufl. Oxford University Press, Oxford.
3. Chaparro Del Moral R., Rillo O. L., Casalla L., Moron C. B., Citera G., Maldonado Cocco J. A., de Los Angeles Correa M., Buschiazzo E., Tamborenea N., Mysler E., Tate G., Banos A. und Herscovich, Natalia 2012. *Work productivity in rheumatoid arthritis: relationship with clinical and radiological features.* Arthritis 2012 (137635), S. 1–7.
4. Drummond M. F., Sculpher M. J., Torrance G. W., O'Brien B. J. und Stoddard G. L. 2005. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes,* 3. Aufl. Oxford University Press, Oxford.
5. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Xeljanz®.* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf, abgerufen am: 03.08.2018.
6. Feeny D., Furlong W., Boyle M. und Torrance, George W. 1995. *Multi-attribute health status classification systems. Health Utilities Index.* PharmacoEconomics 7 (6), S. 490–502.
7. Hernandez-Alava M. und Pudney, Stephen 2017. *Econometric modelling of multiple self-reports of health states: The switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis.* Journal of Health Economics 55 (k.A.), S. 139–152.
8. Hurst N. P., Kind P., Ruta D., Hunter M. und Stubbings, A. 1997. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D).* British Journal of Rheumatology 36 (5), S. 551–559.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2398/2018-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tofacitinib-D-357.pdf, abgerufen am: 08.03.2018.
10. Koller M., Neugebauer E. A. M., Augustin M., Büssing A., Farin E., Klinkhammer-Schalke M., Lorenz W., Münch K., Petersen-Ewert C., Steinbüchel N. und Wieseler, B. 2009. *Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung – konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen Assessment of Quality of Life in Health Services Research – Conceptual, Methodological and Structural Prerequisites.* Gesundheitswesen 71 (12), S. 864–872.

11. Lambert J., Hansen B. B., Arnould B., Grataloup G., Guillemin I., Hojbjerre L., Strandberg-Larsen M. und Reilly, Margaret C. 2014. *Linguistic Validation into 20 Languages and Content Validity of the Rheumatoid Arthritis-Specific Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire.* The Patient - Patient-Centered Outcomes Research 7 (2), S. 171–176.

12. Marra C. A., Woolcott J. C., Kopec J. A., Shojania K., Offer R., Brazier J. E., Esdaile J. M. und Anis, Aslam H. 2005. *A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis.* Social Science & Medicine 60 (7), S. 1571–1582.

13. Schulenburg J.-M., Claes C., Greiner W. und Uber, Andrea 1998. *Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens.* Journal of Public Health 6 (1), S. 3–20.

14. Stockl K. M., Shin J. S., Lew H. C., Zakharyan A., Harada A. S. M., Solow B. K. und Curtis, Bradford S. 2010. *Outcomes of a rheumatoid arthritis disease therapy management program focusing on medication adherence.* Journal of Managed Care Pharmacy : JMCP 16 (8), S. 593–604.

15. Szende A., Janssen B. und Cabases J. 2014. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D.* Springer Open, Dordrecht, Heidelberg, New York, London.

16. Tang K., Beaton D. E., Boonen A., Gignac M. A. M. und Bombardier, Claire 2011. *Measures of work disability and productivity: Rheumatoid Arthritis Specific Work Productivity Survey (WPS-RA), Workplace Activity Limitations Scale (WALS), Work Instability Scale for Rheumatoid Arthritis (RA-WIS), Work Limitations Questionnaire (WLQ), and Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI).* Arthritis Care & Research 63 (Suppl 11), S. S337-49.

17. The EuroQol Group 1990. *EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life.* Health Policy 16 (3), S. 199–208.

18. Torrance G. W., Furlong W., Feeny D. und Boyle, M. 1995. *Multi-attribute preference functions. Health Utilities Index.* PharmacoEconomics 7 (6), S. 503–520.

19. Zhang W., Bansback N., Boonen A., Young A., Singh A. und Anis, Aslam H. 2010. *Validity of the work productivity and activity impairment questionnaire--general health version in patients with rheumatoid arthritis.* Arthritis Research & Therapy 12 (5), S. R177.

5.10 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2018
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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.08.2018 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für **Tofacitinib** (Xeljanz®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht. Gegenstand ist dabei eine Neubewertung nach Fristablauf, die ausschließlich für die sog. **Patientenpopulation b2** durchgeführt wurde. 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 auch als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist. Im zurückliegenden G-BA-Beschluss vom 19.10.2017 wurde der Zusatznutzen für alle festgelegten Patientengruppen als nicht belegt eingestuft. Für die **Kombinationstherapie mit MTX** befristete der G-BA den Beschluss für die Patientengruppe der **bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist** (sog. Patientenpopulation b2). Dabei sollten vorhandene Daten für Patienten mit einer Vorbehandlung mit einem oder mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika gemeinsam bewertet werden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA wie zuvor biotechnologisch hergestellte DMARDs (Adalimumab oder Etanercept oder CertolizumabPegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX fest.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG sieht in seiner Bewertung der randomisiert-kontrollierten Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY einen **Hinweis auf einen geringeren Nutzen**. Die Bewertung resultierte dabei nach Aussagen des IQWiG aus einem negativen Effekt bei schwerwiegenden Infektionen. Der Hersteller leitet in seinem Dossier keinen Zusatznutzen ab.	<u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2</u> Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen, liegen Auswertungen der beiden Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD inklusive einer Metaanalyse beider Studien vor. Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Remission, niedrige Krankheitsaktivität, Fatigue, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität, geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke, körperlicher Funktionsstatus oder den Gesundheitszustand) sowie Lebensqualität keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Auch in der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile ableiten. 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.
Vorteil bei Therapieabbruch wegen UE (SOC Skelettmuskulatur-,	**Nebenwirkungen**

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) Der Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) lieferte in der Meta-Analyse der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY insgesamt einen statistisch **signifikanten Vorteil zugunsten von Tofacitinib** (RR [95%-KI] 0,11 [0,01–0,89], p = 0,038). Dieser Vorteil basierte auf den Ereignisraten (Patienten mit Ereignis), die auf der Seite der ZVT 2% bzw. 1% und auf Seiten von Tofacitinib jeweils 0% zeigten. Das IQWiG hat dieses statistisch signifikante Ergebnis **nicht berücksichtigt**. Begründet wurde dies damit, dass dieser Endpunkt die Symptomatik der Grunderkrankung abbilden würde und daher bereits in den Morbiditätsendpunkten erfasst sei. Dieses Vorgehen ist aus der Sicht des vfa nicht sinnvoll und auch nicht sachgerecht. Zum einen **erfasst** die Operationalisierung des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) **eine Vielzahl von PTs, die <u>nicht</u> mit der Symptomatik der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen**, sondern andere Erkrankungsgebiete erfassen (z. B. Rückenschmerzen). Ein Ausschluss ist schon deshalb nicht sachgerecht, weil patientenrelevante unerwünschte Ereignisse nicht berücksichtigt werden. Zum anderen ist nicht ersichtlich, warum der Umstand, dass der Endpunkt „*bereits in den Morbiditätsendpunkten erfasst ist*“ ein sinnvoller Ausschlussgrund sein kann. Selbst wenn der Endpunkt teilweise auch Aspekte der Grunderkrankung abbilden sollte, liefert der Endpunkt doch schon allein aufgrund seiner unterschiedlichen Erhebungsmethode zusätzliche Informationen, die über die der	*SUE* Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Metaanalyse. *Abbruch wegen UE, Infektionen* Für die patientenrelevanten Endpunkte Abbruch wegen UE sowie Infektionen ergibt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX. *Schwerwiegende Infektionen (SOC; SIE)* Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen liegen die Ergebnisse aus zwei verschiedenen Operationalisierungen vor. Für die Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX in der Metaanalyse (Gesamt-RR: 2,60 [1,21; 5,57]; p-Wert=0,014). Die a priori geplante und bei der rheumatoiden Arthritis gebräuchliche Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als serious infection event (SIE) erfasst im Gegensatz zur SUE-Operationalisierung

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Morbiditätsendpunkte hinausgehen. Diese zusätzliche Information sollte nicht einfach bei der Nutzenbewertung ignoriert werden. Der so begründete Ausschluss von relevanter Evidenz ist aus Sicht des vfa daher nicht akzeptabel. Vielmehr sollte gewährleistet sein, dass **alle Endpunkte berücksichtigt und gemeinsam in einer Gesamtschau interpretiert werden**.	auch solche Infektionen, bei denen eine parenterale, nicht stationäre Antibiotikatherapie erforderlich ist. Bei der Auswertung der SIE-Daten zeigte sich in der Metaanalyse für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gesamt-RR: 1,81 [0,95; 3,46]; p-Wert=0,070; siehe auch Addendum). Da in der vorliegenden Indikation über die Operationalisierung SIE auch schwerwiegende Infektionen erfasst werden, die über die SUE „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ hinausgehen, wird sie als die hier relevantere Operationalisierung angesehen. Insgesamt wird daher für den Endpunkt weder ein Vor-, noch ein Nachteil abgeleitet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

5.11 Stellungnahme des RABBIT - Register am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin

Datum	21.08.2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz®) bei Rheumatoider Arthritis – Nutzenbewertung A18-28
Stellungnahme von	*RABBIT Register am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: RABBIT

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Janus-Kinaseinhibitor Tofacitinib (Xeljanz®) ist seit dem 22.03.2017 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs 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. Ein großer klinischer Vorteil der Therapie mit Xeljanz liegt in der Möglichkeit einer oralen Anwendung. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde am 01.08.2018 die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen veröffentlicht. Das deutsche Biologikaregister RABBIT, das bereits 2001 mit dem Ziel gegründet wurde, die (langfristige) Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung neuer Therapien in der klinischen Routine im Vergleich mit der konventionellen synthetischen Standardtherapie zu untersuchen, hat auch die Beobachtung von RA-Patienten unter einer Therapie mit Xeljanz nach dessen Zulassung begonnen. Wir möchten daher die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Xeljanz Stellung zu nehmen.	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: RABBIT

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: „Nutzenbewertung hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender Infektionen: Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist, zeigt sich ausschließlich ein negativer Effekt für Tofacitinib + MTX bei schwerwiegenden Infektionen. Schwerwiegende Infektionen stellen neben SUEs den wesentlichen Grund für die Befristung der Erstbewertung von Tofacitinib bei bDMARD-naiven Patienten dar. Insgesamt ergibt die erneute Bewertung von Tofacitinib einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Tofacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.“ [s.8 im Dossier] Dies ist eine sehr weitreichende Schlussfolgerung, die einen deutlichen Beleg verlangt. Belegt ist sie jedoch nur durch relativ kleine Zahlen schwerwiegender Infektionen (9 vs. 2 und 11 vs. 6). Um daraus diese Schlussfolgerung zu ziehen, halten wir es für	Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2 Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein bDMARD in Frage kommen, liegen Auswertungen der beiden Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD inklusive einer Metaanalyse beider Studien vor. Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Remission, niedrige Krankheitsaktivität, Fatigue, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität, geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke, körperlicher Funktionsstatus oder den Gesundheitszustand) sowie Lebensqualität keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Auch in der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile ableiten. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie des Addendums

Stellungnehmer: RABBIT

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)
	erforderlich zu prüfen, ob andere Studien diese Stellungnahme stützen. Hierzu möchten wir auf erste Daten des RABBIT Registers verweisen. Im August konnten wir erstmalig unadjustierte Inzidenzraten schwerwiegender Infektionen bei bislang 257 mit Xeljanz behandelten Patienten präsentieren (Datenbankschluss war der 30. April 2018). Die Inzidenzraten lagen bei den mit Xeljanz behandelten Patienten im Bereich der Kontrollgruppe, d.h. der mit konventionell synthetischen DMARDs behandelten Patienten (s. Tabelle). Diese in RABBIT für Xeljanz berechnete Rate von 2,8 [95% KI 0,6-8,2] schwerwiegenden Infektionen je 100 Patientenjahre deckt sich mit der Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen, die aus einer großen open label extension Studie von RCT Patienten (Cohen (1), Rate: 2,7 [95%KI: 2,5; 3,0] per 100 Patientenjahre), und postmarketing Studien der Therapie mit Xeljanz berichtet wurden. (z.B. Cohen (2): 2,6 und Machado (3): Rate: 3,7 [95%KI: 2,2; 5,8]). Erstaunlich an den RABBIT Daten war, dass die Inzidenzrate der schwerwiegenden Infektionen unter einem Erstlinien-Biologikum (erstes Biologikum nach csDMARD Therapie), z.B. dem TNF-Inhibitor Enbrel, höher lag als unter der Therapie mit Xeljanz *[Anm: wir weisen darauf hin, dass wir im Rahmen dieser Stellungnahme*	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. […] *SUE* Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Metaanalyse. *Abbruch wegen UE, Infektionen* Für die patientenrelevanten Endpunkte Abbruch wegen UE sowie Infektionen ergibt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX. *Schwerwiegende Infektionen (SOC; SIE)* Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen

Stellungnehmer: RABBIT

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)
	nur auf Enbrel als Stellvertreter einer Erstlinien-TNF-Inhibitor-Therapie verweisen können, da wir unpublizierte Daten z.B. einer Humira-Therapie nicht weitergeben würden, ohne AbbVie darüber zu informieren. Da Enbrel ebenfalls ein Pfizer-Produkt ist, gehen wir davon aus, dass der Hersteller mit diesem Vergleich einverstanden ist. Aus methodischer Sicht ist der Vergleich mit Enbrel zu rechtfertigen, da es in unseren Analysen bislang keinen Anhalt für unterschiedliche Raten schwerwiegender Infektionen unter Humira und Enbrel gab (4,5,6)]. In Anbetracht der hohen Komorbiditätsrate unter den Xeljanz-Patienten und in Anbetracht der zahlreichen vorherigen Therapieversagen dieser Patienten lässt sich die geringere Rate an schwerwiegenden Infektionen im Vergleich zur Therapie mit Enbrel nicht ohne weiteres aus den Baseline-Charakteristika der Patienten ableiten. Eine Tabelle ist zur Erläuterung beigefügt. Es ist uns bewusst, dass es sich hier lediglich um die Berechnung unadjustierter Inzidenzraten handelt, die durch eine sorgfältig durchgeführte, adjustierte Analyse ergänzt werden muss. Aufgrund der erst vor einem Jahr erfolgten Zulassung von Xeljanz ist eine	liegen die Ergebnisse aus zwei verschiedenen Operationalisierungen vor. Für die Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX in der Metaanalyse (Gesamt-RR: 2,60 [1,21; 5,57]; p-Wert=0,014). Die a priori geplante und bei der rheumatoiden Arthritis gebräuchliche Operationalisierung einer schwerwiegenden Infektion als serious infection event (SIE) erfasst im Gegensatz zur SUE-Operationalisierung auch solche Infektionen, bei denen eine parenterale, nicht stationäre Antibiotikatherapie erforderlich ist. Bei der Auswertung der SIE-Daten zeigte sich in der Metaanalyse für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gesamt-RR: 1,81 [0,95; 3,46]; p-Wert=0,070; siehe auch Addendum). Da in der vorliegenden Indikation über die Operationalisierung SIE auch schwerwiegende Infektionen erfasst werden, die über die SUE „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ hinausgehen, wird sie als die hier relevantere Operationalisierung angesehen. Insgesamt wird daher für den Endpunkt weder ein Vor-, noch ein Nachteil abgeleitet.

Stellungnehmer: RABBIT

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)
	solche Analyse derzeit noch nicht möglich. Die jetzigen Inzidenzraten schwerwiegender Infektionen bei einer Therapie mit Xeljanz können aber mit den von uns bereits veröffentlichten Inzidenzraten unter TNF-Inhibitoren (4,5) und anderen Biologika (6) verglichen werden. Durch die bereits im November 2012 erfolgten Zulassung von Xeljanz in den USA existieren hier schon deutlich mehr Daten, um das Sicherheitsprofil dieser Therapie bei der Anwendung im rheumatologischen Alltag zu bewerten. Das CORRONA Register publizierte, leider bislang nur als Poster, eine Inzidenzrate für schwerwiegende Infektionen von 3,4/100 PJ unter Xeljanz (7). Diese Rate ist höher als die von uns beobachtete Rate im RABBIT Register, und basiert auf 874 mit Tofacitinib behandelten Patienten und 904 PJ unter Beobachtung. Das RABBIT-Register mit seinen rasch ansteigenden Einschlusszahlen von Xeljanz zeigt, dass Xeljanz auch in Deutschland zu den wichtigen Therapieoptionen in der Rheumatologie zählt. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: RABBIT

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:	

Literaturverzeichnis

(1) 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.

(2) Cohen SB, Curtis JR, DeMasi R, Chen Y, Fan H, Soonasra A, Fleischmann R. *Worldwide, 3-Year, Post-Marketing Surveillance Experience with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis*. Rheumatol Ther 2018; 5:283–291

(3) Machado MA, de Moura CS, Guerra SF et al. *Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study.* Arthritis Research & Therapy 2018; 20:60

(4) Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, Gromnica-Ihle E, Antoni C, Herzer P, Kekow J, Schneider M, Zink A. *Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents*. Arthritis Rheum 2005; 52:3403-12

(5) Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. *Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient?* Ann Rheum Dis 2011; 70(11):1914-1920.

(6) Zink A, Manger B, Kaufmann J, Eisterhues C, Krause A, Listing J, et al. *Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections*. Ann Rheum Dis 2014; 73(9):1673-1676.

(7) Kavanaugh et al., *Real-world results from a 5-year post-approval safety surveillance of tofacitinib (Xeljanz): Over 3-year results from an ongoing US-based rheumatoid arthritis registry*. Poster auf dem ACR 2016 No. 2595.

Tabelle: Baselinecharakteristika der mit Xeljanz behandelten Patienten im RABBIT Register im Vergleich zu einer Firstline-Biologikum-Therapie (Enbrel), der Gruppe der (meist bionaiven) konventionell synthetisch behandelten Patienten und der Gruppe der Patienten, die nach einer Biologika-Therapie wieder eine rein konventionell synthetische DMARD Therapie bekommen, d.h. ohne Biologikum.
Im unteren Teil der Tabelle sind die unadjustierten Inzidenzraten der in den einzelnen Therapiegruppen aufgetretenen schwerwiegenden Infektionen aufgeführt.

Daten des 22. HJB (Datenbankschluss am 30.4.2018)	Xeljanz	Enbrel	csDMARD bei Einschluss	csDMARD nach Biologika
N	257	2573	3491	4019
Patientenjahre unter Beobachtung	107	5566	3389	5961
Patientencharakteristika zu Baseline				
Mittleres Alter (SD)	60 (12,8)	57,8 (13,1)	58,7 (12,7)	57,6 (12,7)
Mittlere Krankheitsdauer	11,5 (8,3)	9,7 (8,9)	6,3 (7,2)	11,6 (9,7)
Patienten mit Biologika-Vortherapie	59,2%	16,8%	2,9%	52,4%
Patienten ohne Komorbiditäten	9,2%	19,5%	26,3%	18,3%
Patienten mit 3 oder mehr Komorbiditäten	51,3%	38,6%	26,1%	40,6%
Inzidenzraten schwerwiegender Infektionen / 100 Patientenjahre (95% Konfidenzintervall)				
Gesamt	2,8 (0,6-8,2)	3,4 (2,9-3,9)	2,5 (2,2-2,9)	4,8 (4,2-5,4)

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 11. September 2018
von 10.00 Uhr bis 10.44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Anders
Frau Kaup

Angemeldete Teilnehmer der **Amgen GmbH:**

Herr Prof. Dr. Ebert
Frau Dr. Hermann

Angemeldeter Teilnehmer des **Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen (BDRh):**

Herr Prof. Dr. Kekow

Angemeldete Teilnehmer der **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Ebner
Frau Friedrich

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRH):**

Herr Prof. Dr. Krüger

Angemeldete Teilnehmer der **Medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Behmer
Frau Genet
Herr Leverkus
Herr Dr. Meng

Angemeldete Teilnehmer der **Roche Pharma AG:**

Frau Diez
Herr Dr. Flacke

Angemeldete Teilnehmer der **UCB Pharma GmbH:**

Herr Bunsen
Herr Dr. Jöres

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a; hier ganz konkret Tofacitinib. Erneute Bewertung nach Befristungsablauf für die Patientengruppe b2. Wir hatten uns ja schon einmal mit dem Wirkstoff beschäftigt. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Juli 2018, zu der Stellungnahmen abgegeben worden sind zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, das ist hier Pfizer Pharma GmbH, dann von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, vom RABBIT-Register-Sachverständige Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin, dann von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, hier namentlich AbbVie Deutschland GmbH, Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Medac, Roche Pharma AG und UCB Pharma GmbH und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und vom Berufsverband der Deutschen Rheumatologen.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen für unser Protokoll. Für Pfizer müssten da sein zum einen Herr Dr. Behmer, Frau Genet, Herr Leverkus und Herr Dr. Meng, vom Berufsverband der Deutschen Rheumatologen Herr Professor Dr. Kekow, vom Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin Frau Dr. Strangfeld, für AbbVie Herr Dr. Anders, Frau Kaup, von Amgen Herr Professor Dr. Ebert, und Frau Dr. Hermann, von Bristol Frau Friedrich – es bleibt dabei, dass Herr Ebner nicht kommt; alles klar –, von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Herr Professor Dr. Krüger, von Medac Herr Bahr und Herr Dr. Johannes, von Roche Frau Diez und Herr Dr. Flacke, von UCB Herr Bunsen und Herr Dr. Jöres und Herr Rasch vom vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Ich habe nämlich bei der Vielzahl der Teilnehmer den Überblick verloren; es scheinen alle aufgerufen zu sein.

Ich begrüße Sie ganz herzlich, Danke, dass Sie der Einladung gefolgt sind. Üblicher prozessleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gebe, zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen der Hinweis, dass wann immer Sie das Wort ergreifen, Sie bitte das Mikrofon benutzen, Ihren Namen und die entsendende Institution oder das Unternehmen nennen. Wir können alle Aspekte, die aus Ihrer Sicht wichtig sind, die aus Sicht der Bänke und der Patientenvertretung wichtig sind erörtern. Mich würde interessieren – das haben wir beim letzten Mal schon diskutiert, aber jetzt ist halt doch einige Zeit weiter ins Land gegangen – bezogen auf die Kliniker, wie Sie den Stellenwert von Tofacitinib in der klinischen Praxis ein Jahr nach der Zulassung einschätzen, insbesondere gegenüber anderen Therapeutika in der rheumatoiden Arthritis. Dazu haben Sie sich in den Stellungnahmen auch geäußert, aber das würde ich gern hier noch einmal hören. Dann müssen wir uns mit dem Nebenwirkungsprofil beschäftigen, das hier eine relevante Rolle gespielt hat in der Nutzenbewertung, insbesondere auch gegenüber den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und dann stellt sich eben auch zukunftsweisend die Frage, wie in den neu zugelassenen Indikationen von Tofacitinib, insbesondere in der Psoriasis-Arthritis die Nebenwirkungsprofile gesehen werden. Das sind aber nur zwei Punkte, daneben werden wir sicher eine Reihe von anderen Fragestellungen erörtern müssen. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Leverkus, bitte schön.

Herr Leverkus (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Bevor wir in die Anhörung einsteigen, möchte ich gerne meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind. Zu meiner Rechten sehen Sie Frau Dr. Genet; Frau Dr. Genet ist in meinem Team für die Methodik und die statistische Auswertung des Tofa-Dossiers zuständig. Neben ihr sitzt Herr Dr. Olaf Behmer; er ist in der Abteilung Medizin für Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis zuständig, ganz außen rechts sitzt Herr Dr. Thomas Meng; er leitet die Abteilung Medizin mit dem Schwerpunkt Entzündungskrankheiten/Immunologie bei Pfizer. Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich leite bei Pfizer die Abteilung, die für Tofacitinib zuständig ist.

Wenn Sie nichts dagegen haben, Herr Vorsitzender, würde ich mir die einleitenden Worte mit Herrn Meng teilen. Herr Meng wird eine kurze Einführung zur Erkrankung geben. Anschließend würde ich auf das Verfahren und die Nutzenbewertung eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Meng bitte.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! 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 ergeben eine deutschlandweite Häufigkeit von 0,8 Prozent, wobei Frauen circa dreimal häufiger betroffen sind als Männer. Allein in Deutschland geht man von circa 550 000 Patientinnen und Patienten aus.

Bezüglich der Therapie gelten Etanercept und Adalimumab als Vorreiter der Biologikatherapie, die die Versorgungsstrategien und damit die Behandlung von rheumatoiden Arthritis-Patienten seit der Jahrtausendwende dramatisch verbessert haben. Während früher der Rollstuhl den schicksalhaften Endpunkt bei schweren Krankheitsverläufen markierte, können Patienten heute bei entsprechender Behandlung ein weitgehend symptom- und beschwerdefreies Leben führen. Eine auf das Therapieziel Remission oder zumindest eine geringe Krankheitsaktivität ausgerichtete Behandlung mit hoch wirksamen Medikamenten wie den Biologika führt dazu, heutzutage auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren effektiv behandeln zu können und bessere strukturelle und funktionelle Ergebnisse zu erzielen.

Da bei circa 30 bis 40 Prozent der Patienten trotz intensivierter Behandlung kein ausreichender Therapieerfolg erreicht werden kann, ist es wichtig, neue Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zu entwickeln, die in Zweitlinie eine mindestens gleichwertige Alternative zu den Biologika darstellen. Ein solches Medikament ist Tofacitinib; durch die primäre Hemmung der Januskinasen I und III blockiert Tofacitinib die intrazelluläre Signalübertragung, was eine Modulation der überschießenden inflammatorischen Antwort zur Folge hat. Als Vorteil für die Patienten ergibt sich, dass Tofacitinib als kleines Molekül im Gegensatz zu Biologika oral verabreicht wird. Daraus resultiert zudem, dass es nicht wie zum Beispiel bei Adalimumab zu Reaktionen an den Einstichstellen kommen und kein sekundärer Wirksamkeitsverlust durch neutralisierende Antikörperbildung auftreten kann. Das Nebenwirkungsprofil, beispielsweise das Auftreten von Infektionen, Malignomen und kardialen Ereignissen, ist dabei dem von Adalimumab vergleichbar. Bei Auftreten einer Nebenwirkung ist Tofacitinib durch eine sehr kurze Halbwertszeit von circa drei Stunden im Vergleich zu Biologika mit Halbwertszeiten von mindestens drei Tagen bis mehreren

Wochen gut steuerbar; Nebenwirkungen sind somit besser beherrschbar. Die sehr gute Wirksamkeit der Substanzen Tofacitinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ist dabei vergleichbar.

Tofacitinib ist seit Mai 2017 für Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland verfügbar und hat sich bereits für die Patienten und die behandelnden Ärzte als wichtige Therapieoption etabliert. Dementsprechend empfiehlt die Rheumatologische Fachgesellschaft in Deutschland, BDRh, bereits in ihrer evidenzbasierten S2-Leitlinie Tofacitinib, also erstmalig auch einen JAK-Inhibitor, gleichberechtigt mit den Biologika in der Kombinationstherapie mit Methotrexat für Patienten, die auf ein oder mehrere konventionelle synthetische Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Damit hat die Therapie mit Tofacitinib einen wichtigen Stellenwert im Versorgungsalltag für Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland, vergleichbar der Biologika wie dem Adalimumab. Zudem ist Tofacitinib in den USA bereits seit November 2012 für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Daher liegen entsprechende Langzeitdaten vor. Es existieren allein 21 klinische Studien inklusive Langzeitstudien im Rahmen des Studienprogramms. Bislang wurden Daten zu mehr als 23 000 Behandlungsjahren von Patienten im klinischen Studienprogramm erfasst. Mehr als 7 000 Patienten wurden bisher in klinischen Studien mit Tofacitinib behandelt. Die publizierten Daten zur Dauer der laufenden Langzeitstudie beträgt mehr als neun Jahre; die weltweite Anzahl der mit Tofacitinib behandelten Patienten beläuft sich mittlerweile auf über 116 000.

Zum Schluss meiner Ausführung informiere ich Sie, dass Tofacitinib seit einigen Wochen sowohl zur Therapie der Psoriasis-Arthritis, einer weiteren chronischen Erkrankung des rheumatologischen Formenkreises, als auch zur Behandlung der Colitis Ulcerosa, einer chronisch entzündlichen Erkrankung des Darmes, in Deutschland zugelassen ist.

Herr Vorsitzender, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, möchte ich abschließend zum Eingangsstatement das Wort nochmals an Kollegen Leverkus übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Meng. – Herr Leverkus bitte.

Herr Leverkus (Pfizer): Danke schön, Herr Vorsitzender. – Wir sind heute in einer ungewöhnlichen Situation für eine frühe Nutzenbewertung. Der Beschluss vom 19. Oktober wurde auf ein halbes Jahr befristet; abweichend von den ursprünglichen Teilpopulationen wurde eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für die DMARDs-Therapie infrage kommen, als sinnvoll erachtet. Wir haben daher Tofacitinib im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab für fast 1 200 Patienten aus den Studien ORAL STANDARD und Oral STRATEGY vorgelegt. Durch die gemeinsame Auswertung des zusammengefassten Patientenkollektivs stellt das allein eine sehr solide Evidenzbasis für eine frühe Nutzenbewertung dar. Wie Kollege Meng bereits ausgeführt hat, liegen darüber hinaus umfangreiche Langzeitdaten zur Behandlung mit Tofacitinib vor. Schwerwiegende Infektionen sind ein bekanntes Risiko von Tofacitinib und anderen biologischen DMARDs. Da zum Glück schwerwiegende Infektionen relativ seltene Ereignisse sind, basiert das Ergebnis der Metaanalyse trotz zweier Studien auf nur kleinen Fallzahlen und wird im Wesentlichen von der ORAL STANDARD-Studie getrieben. Nur zwei Fälle weniger reichen aus, damit die Signifikanz verlorengeht. Wir sehen bei der ORAL STANDARD eine innerliche Heterogenität im Vergleich sowohl mit anderen Adalimumab-Studien als auch mit anderen Tofacitinib-Studien. Sie ist also als Ausreißer zu betrachten.

Übrigens hat das IQWiG auch im Bericht zu den Biologika die ORAL STANDARD-Studie für den Studienpool Adalimumab ausgeschlossen, weil sie zu sehr von den anderen Studien abgewichen ist.

Für das Zulassungsverfahren 2016 wurden umfangreiche Auswertungen zu schwerwiegenden Infektionen vorgelegt. Erstens wurden die Effekte auf das Immunsystem untersucht. Zweitens wurde eine Sicherheitscharakterisierung auf Basis des klinischen Programms und der Langzeitdaten vorgelegt. Drittens wurden Auswertungen vorgelegt, die das Risiko mit den relevanten Standardtherapien in der RA verglichen. In seinem Assessment-Report fasst der Ausschuss für Humanarzneimittel dazu auf Seite 153 die Datenlage für den Endpunkt „Schwerwiegende Infektionen“ zusammen. Einmal: Es besteht eine große Sicherheitsdatenbasis. Und: Die Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen unter Tofacitinib ist insgesamt mit denen der bei den biologischen cDMARDs vergleichbar; sagt die Kommission.

Zusammenfassend kann man sagen: Tofacitinib und Adalimumab sind in der Gesamtschau der Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheitsendpunkte vergleichbar. Das zeigt sich bei den Remissionen, der niedrigen Krankheitsaktivität, bei druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, bei Fatigue, Schmerz und körperlichem Funktionsstatus und nicht zuletzt der Lebensqualität. In Gesamtraten an schwerwiegend unerwünschten Ereignissen und Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich kein Unterschied. Auch bei der Gesamtrate der Infektionen oder der schweren Infektionen zeigt sich kein Unterschied. Auch in der Zusammenschau aller Daten zeigt sich die Vergleichbarkeit bezüglich schwerwiegender Infektionen im Vergleich zu den biologischen DMARDs. Schließlich hat Tofacitinib im Vergleich zu Biologika einen Zusatznutzen, der sich im Verfahren nicht abbilden lässt, ein Vorteil der oralen Gabe im Vergleich zur intravenösen bzw. subkutanen Gabe von Biologika. In der Gesamtschau sehen wir somit nach unserem Erachten Tofacitinib als gleichwertig gegenüber Adalimumab an. – Ich danke Ihnen vielmals.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank, Herr Leverkus. – Dann würde ich gern die erste Frage an Herrn Krüger richten; da sind wir ja genau an dem Punkt, bei dem Herr Leverkus aufgehört hat. Herr Professor Kekow, Sie haben in Ihrer Stellungnahme auch gesagt, dass Sie nach wie vor einen gleichwertigen Nutzen von Tofacitinib und Adalimumab sehen, dass es hier aus Ihrer Sicht auch keine irgendwie auffälligen Nebenwirkungsprofilunterschiede gebe; eine gleichwertige Wirksamkeit von Tofacitinib und Adalimumab sehen Sie auch. Sie sehen unverändert weder Vor- noch Nachteile in der Morbidität. Beim Endpunkt schwerwiegende Infektionen tragen Sie vor, dass der Nachteil für Tofacitinib zwar statistisch signifikant, jedoch mit methodischen Limitationen behaftet sei – geringe Fallzahl, Möglichkeit eines zufälligen Effektes, auffällig niedrige Raten im Kontroll-Arm Adalimumab, Verzerrung zugunsten von Tofacitinib nicht ausschließbar –, und sagen, beim Sicherheitsprofil sollte man einfach auf die Gesamtschau der verfügbaren Evidenz abstellen. Also, Sie sagen im Prinzip das, was Herr Leverkus am Schluss auch ausgeführt hat. Vielleicht könnten Sie das eben einfach noch einmal ein Stück weit präzisieren, damit wir es auch zu Protokoll haben. Es ist mir egal, wer es macht.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Im Prinzip haben Sie das jetzt schon summiert. Wir haben ja eine Menge Studien zur Verfügung, jetzt mehr als die, die für diese Bewertung herangezogen worden sind, und eine große Gesamtstudienpopulation, aber mittlerweile haben wir auch schon eine Menge Erfahrung aus dem Einsatz in der Praxis, selbst in

Deutschland etwas mehr als ein Jahr; aber in anderen Ländern wie in den USA oder in der Schweiz sind schon fünf bis sechs Jahre zusammengekommen, sodass man neben den Studiendaten auch sozusagen über Real-Life-Daten verfügt, und das ergibt eigentlich insgesamt ein homogenes Bild, wo man sagen kann, dass die Verträglichkeit insgesamt und jetzt speziell auch schwere infektiöse Ereignisse nicht unterschiedlich sind. Ich glaube, der springende Punkt ist, dass in dieser speziellen Patientenselektion, die hier bewertet worden ist, das Adalimumab außerordentlich wenig Ereignisse geboten hat im Vergleich zu den Zahlen, die wir auch aus mittlerweile 15 Jahren Daten mit dem Adalimumab insgesamt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Kekow und, wenn Sie möchten, dann auch Frau Strangfeld, weil Sie ja ähnlich argumentierte Darstellungen haben.

Herr Prof. Dr. Kekow (BDRh): Ich darf die Ausführungen meiner Vorredner nur unterstreichen. Auch ich bin jetzt seit gut einem Jahr Anwender der JAK-Inhibitoren, sowohl Tofacitinib als auch das Baricitinib, was auch schon einmal vor einem Jahr hier Gegenstand der Beratung war. Ich denke, diese Substanzen sind eine enorme Bereicherung in unserem Portfolio. Die Situation ist ja die in der klinischen Praxis, dass wir Patienten haben, die mit MTX nicht ausreichend eingestellt sind. Die werden traditionell erst mal auf ein TNF-Blocker eingestellt, zum Beispiel auf Adalimumab. Wenn das nicht läuft, was machen wir dann? Dann haben wir gar nicht mehr so viele Optionen.

Insofern kommt der JAK-Inhibitor, egal von welcher Firma er jetzt kommt, eigentlich zur rechten Zeit, und hier können wir zum Beispiel die JAK-Inhibitoren nach TNF-Versagen ebenso gut einsetzen wie primär gleichwertig bei alleinigem MTX-Versagen. Hier bewähren sich die JAK-Inhibitoren eigentlich sehr, sodass wir durchaus in einer Erstberatung dem Patienten sagen: Wir haben hier eine neue Substanz. Möchtest du eine Tablette haben oder möchtest du lieber subkutan spritzen oder Infusionen haben? Insofern hat sich hier patientenseitig die Sache sehr geändert. Zudem haben wir auch mit den JAK-Inhibitoren, da sie nicht inhomogen sind, eine wunderbare Langzeitperspektive. Wir müssen also nicht das Auftreten von Antidrug-Antikörpern und ein Wirkversagen über die Zeit befürchten.

Was die Nebenwirkungen angeht, sehe ich in den Auswertungen der beiden Studien hier von Pfizer keine Signale, die mich beunruhigen. Es sind einzelne Beobachtungen von schweren Infektionen, und diese Definition einer schweren Infektion ist ja doch etwas schwierig zu verstehen. Sie geht zurück auf die parenterale Anwendung von Antibiotika oder die Notwendigkeit einer Hospitalisierung. Da wissen wir natürlich, dass das eine sehr individuelle und subjektive Entscheidung ist und nichts Objektives darstellt. Interessant sind auch Untersuchungen zu JAK-Inhibitoren, die zeigen, dass die wahren Risiken eigentlich in der begleitenden Therapie liegen. Infektionen treten häufiger auf, wenn die Patienten MTX einnehmen, in hohen Dosen MTX bekommen, gleichzeitig Glukokortikoide einnehmen oder schon mehrere andere TNF-Blocker vorher hatten. Insofern sind diese Risiken durch verschiedene Dinge begründet. Was das Gesamtrisiko angeht, muss ich sagen, sind wir doch in einer sehr komfortablen Situation, wie hier schon ausgeführt wurde. Durch die Daten aus den USA und auch durch die Registerauswertungen in Kanada wissen wir sehr gut, was wir von den Substanzen zu halten haben und, wie gesagt, im klinischen Alltag spielen diese Infektionen keine andere Rolle oder stellen keine besonderen Risiken dar, als wie wir das von MTX oder anderen Substanzen her kennen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kekow. – Frau Dr. Strangfeld, dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Strangfeld: Also, ich kann Daten vom RABBIT-Register berichten. Hier sehen wir, dass Tofacitinib und überhaupt die JAK-Inhibitoren jetzt, anderthalb Jahre nach Zulassung, in der klinischen Praxis ganz gut angenommen werden. Wir haben 257 Patienten unter Xeljanz jetzt im Register. Was wir sehen, ist, dass besonders Patienten nach einem Biologikaversagen und mit vielen Komorbiditäten mit Tofacitinib behandelt werden, sodass wir eigentlich gedacht haben, unadjustierte Inzidenz im Rahmen schwerwiegender Infektionen könnten hier in dieser Patientenpopulation höher sein. Sie sind aber vergleichbar oder sogar etwas vergleichbarer, vor allen Dingen mit der Kontrollgruppe, möglicherweise etwas geringer als bei den Biologika, wo wir seit vielen Jahren mit über 5 600 Patientenjahren unter Beobachtungen beispielsweise bei Enbrel mit einer Inzidenz von 3,4 quasi gleichmäßig bleiben, und natürlich können wir so viel Evidenz aus den Registern noch nicht schöpfen. Die Ereigniszahlen sind für Tofacitinib noch sehr gering. Trotzdem dachte ich, bei der doch schwierigen Patientenpopulation, die sich jetzt im Register abbildet, sehen wir da kein Signal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. – Herr Kaiser bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde versuchen, erst mal die Diskussion auf den Punkt zu fokussieren, der sage ich mal tatsächlich auch strittig ist zwischen der Bewertung und einzelnen Stellungnehmern. Es gibt ja keinen Streitpunkt in der Wirksamkeit und in der ähnlichen und vergleichbaren – je nachdem, wie man es formulieren möchte – Wirksamkeit von Tofacitinib. Das zeigen auch die Daten in Konsistenz der beiden Studien. Der Streitpunkt oder die unterschiedliche Ansicht gibt es eben zum Endpunkt schwerwiegende Infektionen, weil aus den beiden Studien, die im direkten Vergleich und in dieser konkreten Therapiesituation – – Das darf man eben auch nicht vergessen: Wir bewerten ja nicht Tofacitinib für alles, und das ist hier eine Bewertung von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat für Patienten, die jetzt als Erstes als biologisches DMARD bekommen sollten und die bislang noch kein biologisches DMARD hatten. Das ist etwas anderes, als Tofacitinib sich insgesamt anzugucken. In dieser konkreten Situation zeigen die beiden direkt vergleichenden Studien – das ist ja eine besondere Situation, muss man sagen; es ist auch gut, dass solche Studien durchgeführt worden sind –eben nicht statistisch heterogen, sondern homogen, einen signifikanten Unterschied bei schwerwiegenden Infektionen. Gut. Wir hatten ja in unserer Dossierbewertung so ein, zwei Punkte hinsichtlich Dateninkonsistenz beschrieben, in dem Dossier auch im Vergleich mit dem Studienbericht, auch im Vergleich mit dem vorhergehenden Verfahren.

Sie haben jetzt von der Firma Pfizer zwei Punkte aufgelöst mit Ihren nachgereichten Daten, die Inkonsistenz bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, betreffend die Infektionen. Was Sie nicht aufgelöst haben, ist, dass es eine Definition zu schwerwiegenden Infektionen gibt, die so ganz allgemein die übliche ist, die über die SUE-Definition hinausgeht, nämlich auch noch die eventuell notwendige Antibiotikatherapie mit einbezieht. Das haben Sie in Ihren Studien ja untersucht, und das ist auch in vielen anderen Rheumastudien untersucht worden. Was hier auffällt, ist, dass diese Definition eine breiter gefasste ist, nämlich alle Patienten gezählt werden sollten, die die Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen, plus diejenigen, die das gegebenenfalls

nicht erfüllen, also nicht hospitalisiert wurden, aber bei denen eine Antibiotikatherapie notwendig war. Das ist erst mal eine breitere Definition als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Ihre Daten zeigen aber, dass diese Operationalisierung weniger Patienten gezählt hat. Das haben Sie jetzt mit Ihrer Stellungnahme auch nicht aufgelöst. Da würde ich gerne wissen, was da tatsächlich die konkreten Zahlen sind. Das hat auch deswegen eine Bedeutung, weil die Daten, die Sie und auch andere Stellungnehmende, auf die Sie verweisen, eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015, schon veraltet – – Man könnte sie also liegen lassen, weil sie nur die Daten von 2013 hat, man könnte sie auch liegen lassen, weil sie methodisch in sich widersprüchlich ist. Sie sagen, die Studien sind alle nicht ähnlich, wir machen keine Netzwerkmetaanalyse, machen dann aber einen naiven einarmigen Vergleich; also, das kann man eigentlich alles vergessen. Aber in dieser konkreten Situation rekurriert man auf diese Definition der Infektion mit Antibiotikatherapie und ist dabei gleichzeitig auch noch deutlich sogar unter den Zahlen, die Sie selbst uns im Dossier gegeben haben, die aber weiterhin noch zu niedrig sind. Also, ganz konkrete Frage: Was steckt hinter den schwerwiegenden Infektionen, die nicht alleine die SUE-Kriterien erfüllen sollen, sondern zusätzlich auch noch das Antibiotikakriterium dazu führen würde, ein solches Ereignis zu zählen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Behmer.

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Also, die Definition für eine schwerwiegende Infektion entspricht dem, was sie sagt: Es ist die Standardinformation, die umfasst beides: Die Hospitalisation und die Antibiotikagabe. Also, beide Kriterien sollten erfüllt sein und nicht oder eins von den beiden sollte erfüllt sein, um sozusagen dieses Ereignis als „schwere Infektion“ zu werten; das ist die Standarddefinition. Wir haben da keine Trennung zwischen Patienten, die nur hospitalisiert werden oder die eben zusätzlich noch eine Antibiotikatherapie bekommen, ohne hospitalisiert zu werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das wäre ja eine Erklärung, das entspricht aber nicht der Definition in Ihrem Studienbericht und es entspricht auch nicht der Definition in der von Ihnen vorgelegten Metaanalyse, wo ganz klar von „und/oder“ die Rede ist; das ist auch die allgemein übliche Definition. Also, deswegen konkret noch einmal die Frage: Ist da vielleicht doch irgendetwas ein Problem?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Zu den schwerwiegenden Infektionen: Alle Daten aus unseren klinischen Studien, die wir haben, entsprechen ganz genau der Definition, die Herr Behmer schon gegeben hat, und Sie haben sie bekommen. Weitere Daten haben wir nicht.

Herr Dr. Kaiser: Das heißt, wenn ich das zusammenfassen darf: Sie können den Widerspruch zwischen der Definition dieser schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Ihrem Studienbericht und den vorgelegten Daten nicht auflösen.

Frau Genet (Pfizer): Über welche Unterschiede reden Sie hier, die Unterschiede zwischen dem Modul IV und den SUEs, die in unserem klinischen CSR sind? Es sind zwei unterschiedliche Operationalisierungen, über die wir jetzt gerade reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich kann es noch einmal erläutern, und vielleicht mache ich es einfach an einer konkreten Zahl. Sie haben in der ORAL STANDARD-Studie in dem Tofacitinib-Arm – das ist die gleiche Situation in der ORAL STRATEGY; das liegt also nicht an der Studie – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, elf Patienten mit einem Ereignis. Sie haben bei der anderen Definition, die weiter gefasst ist, ausweislich Ihres Studienberichts, ausweislich Ihres Studienprotokolls, hier in den Zusatzanalysen – und nur in den Zusatzanalysen haben Sie sie vorgelegt – neun Ereignisse. Neun ist kleiner als elf. Eine breitere Definition muss mindestens elf liefern, eher mehr. Das ist der Widerspruch, den ich sehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Diese Frage kann ich dann beantworten. Es erklärt sich bei dem Fakt, dass wir in unserem Studienbereich dann eigentlich zwei Datenbänke hatten. Es gab die MedDRA-Datenbank, die SUE enthält, schwerwiegende Infektionen, die wir im Modul IV dargestellt haben, und zusätzlich gab es diese Endpunkte SUEs. Das kommt aus einer anderen Datenbank, nicht der MedDRA-Datenbank. Im Dossier fiel dann die Darstellung der UEs, die standardisierte Gruppierung nach SOC und PT, weg, und abweichende Operationalisierungen aus dem Studienbericht wurden hier nicht berücksichtigt. Aber wie Sie selber gesagt haben: In den anderen Endpunkte sind eigentlich nur wenige Ereignisse. Das heißt, die Darstellung, die wir hier gemacht haben, ist unserer Meinung nach ausreichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich verstehe es nicht, aber vielleicht hat es Herr Kaiser verstanden. – Bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht habe ich es so richtig verstanden, dass Sie in der Definition der schwerwiegenden Infektionen sind, die übrigens die allgemein übliche ist und die auch in der von Ihnen zitierten Metaanalyse von Strand 2015 benutzt wurde, die unter wesentlicher Mitarbeit der Firma Pfizer erstellt wurde. Diese allgemein übliche Definition erfasst nach Ihren Worten nicht jegliche schwerwiegende Infektion, die im MedDRA-System kodiert worden ist. Ist das richtig?

Frau Genet (Pfizer): Es ist richtig. Zwischen diesen zwei Definitionen aus der MedDRA- und der anderen, der Argus-Datenbank, gibt es dann einige Abweichungen; die kann ich Ihnen leider nicht direkt unterbreiten, aber ich sage einige Beispiele. Es gibt dann Ereignisse, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, als SUEs, klassifiziert worden, aber nicht als SIE; deswegen sind es weniger. Es gibt einige Ereignisse… und auch die Bacterial und die Clostridial Sepsis. Diese Ereignisse sind in der einen Datenbank, der Argus-Datenbank, nicht als schwerwiegende Infektionen klassifiziert worden, in der anderen schon. Aber wir haben hier, wie gesagt, die Darstellung nach MedDRA – das ist unserer Meinung nach Standard und adäquat –, und diese Darstellung haben wir hier übernommen. Die anderen Abweichungen aus unserem Studienbericht haben wir im Dossier nicht berücksichtigt.

Herr Dr. Kaiser: Das, so muss man natürlich sagen, verharmlost dann die auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die Infektionen auch in der Metaanalyse von Strand 2015, weil Sie da ganz offensichtlich dasselbe für die Tofacitinib-Studien gemacht haben. Jenseits der eben schon von mir beschriebenen methodischen Probleme entwertet

das diese Arbeit noch viel mehr. Übrigens ist auffällig – dies für diejenigen, die noch nicht so intensiv in die Daten eingetaucht sind –, dass Sie dadurch nur Ereignisse im Tofacitinib-Arm reduzieren, wegrechnen, aber nicht im Vergleichs-Arm, also den Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab kleiner machen.

Aber Sie müssten doch in der Lage sein, darzustellen, ob es Patienten mit einer Antibiotikatherapie gibt, die eine Infektion hatten; denn Sie haben ja Infektionen im MedDRA-System gezählt, und Sie wissen, ob Patienten während der Studie eine Antibiotikatherapie bekommen haben. Sie müssten also relativ einfach in der Lage sein, zu identifizieren, ob es Patienten gibt, die eine Infektion hatten, eine Antibiotikatherapie, und bislang nicht als SUE gezählt worden sind. Die kann man einfach identifizieren, weil alle Ihre Daten in der Datenbank sind. Wenn Sie das machen, dann haben Sie eine vernünftige Definition oder die Daten der schwerwiegenden Infektion, und das würde natürlich für das Verfahren hier wesentlich weiterhelfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Sie sagen, in diesem anderen Endpunkt von CSR gibt es ja weniger Ereignisse als nach der MedDRA-Definition. Aber die Ergebnisse, die wir geliefert haben, sind nach MedDRA gezählt worden. Das heißt, es sind in dem Tofacitinib-Arm noch mehr Ereignisse. Deswegen ist hier überhaupt nichts versteckt worden. Ansonsten sind diese zusätzlichen Berechnungen natürlich machbar; nur habe ich dies hier nicht bereit.

Herr Dr. Kaiser: Gut, der letzte Satz bzw. der erste Halbsatz des letzten Satzes war der ganz entscheidende: Es ist machbar. – Ja, natürlich ist es machbar, weil Sie für alle Patienten aufgeschrieben haben, ob eine Infektion aufgetreten ist, und für alle Patienten notiert haben, ob ein Antibiotikum gegeben wurde. Damit können Sie Daten zur Verfügung stellen, die es für andere biologische Wirkstoffe aufbereitet gibt, nämlich Infektionen, die entweder das Kriterium SUE oder das Kriterium Antibiotikatherapie erfüllen. Insofern wäre es sehr sinnvoll, solche Daten zu haben. Sie können es ganz offensichtlich.

Frau Genet (Pfizer): Dieses Ergebnis, wenn Sie es für sinnvoll halten, können wir natürlich nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Behmer.

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Ich kann das nur noch mal unterstützen, was Frau Genet sagte. Ich glaube auch nicht, dass, wenn wir die Daten hätten, diese Patienten Antibiotika bekommen hätten, die aber nicht gezählt worden wären. Ich kann nur davon ausgehen, ich kann nur spekulieren, dass diese Information in diesem Fall nicht vorlag und damit die formellen Kriterien für eine SUE oder ein SIE, also eine schwere Infektion, nicht vorlag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Clausen.

Herr Clausen (Deutsche Rheumaliga): Ich wollte noch in diesem Zusammenhang fragen, ob Sie etwas zur Art der schwerwiegenden Infektion sagen können. Ich will jetzt nicht alle neun hören. Aber waren es vor allem Herpes-Zoster-Infektionen, oder waren es vor allem Infektionen eines anderen Erregers? Können Sie dazu irgendetwas sagen? Gab es irgendein Signal?

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Wir haben jetzt insbesondere, was den Zoster angeht, keine Häufung von schweren Zoster-Infektionen gesehen. Wenn man sich das Spektrum der Infektionen anschaut, was wir unter Tofacitinib gesehen haben, so ist es sehr vergleichbar mit dem, was wir auch unter Biologika sehen, auch wenn Sie sich im direkten Vergleich der beiden Studien die beiden Substanzen angucken, Adalimumab und Tofacitinib bei der ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD, dann sehen Sie ein vergleichbares Spektrum von Infektionen; also keine Infektion ist in den jeweiligen Studien häufiger als zweimal aufgetreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch eine Nachfrage, Herr Clausen?

Herr Clausen (Deutsche Rheumaliga): Wenn Sie jetzt sagen, keines häufiger als zweimal. Gut, dann beantwortet das eben hier auch bei diesen neun Fällen, dass nichts häufiger als zweimal da war. – Okay. Dann ist das okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Der relevante Punkt ist ja auch hinreichend erörtert worden. – Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, Herr Leverkus. Wer möchte aus Ihrer Sicht noch zusammenzufassen?

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank für die interessante Diskussion. Wir hoffen, dass einige offene Fragen geklärt werden konnten. Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib liegen Daten aus klinischen Studien über mehr als neun Jahre und aus dem Versorgungsalltag über knapp sechs Jahre vor. Dadurch ist das Nutzen-Risikoprofil 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 gute und sachliche Diskussion heute Vormittag. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Tut mir leid, dass es so kurz war, aber es gab ja nicht viel zu diskutieren. Also, vor diesem Hintergrund wäre es mir lieber gewesen, wenn wir die Wirksamkeit noch hätten diskutieren müssen. Danke, dass Sie da waren. Wir werden das natürlich zu wägen haben. Und Pfizer guckt mal, ob man die Fragestellung,

(Zuruf: Machen wir!)

die Herr Kaiser hier formuliert hat, dann eben noch beantworten kann. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:44 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 moderate 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) American College of Rheumatology (ACR) 50% improvement: 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) the Health Assessment Questionnaire (HAQ): -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) Disease Activity Score (DAS) remission improvement: 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 Qualität der Studien: 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%). • Direct evidence (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). • NMA estimates 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. • Direct evidence (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). • NMA estimates 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. • Direct evidence (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)). • NMA estimates 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. • Direct evidence (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 Qualität der Studien: Jadad scores of the studies were 3–4, indicating high study quality *Hinweis*: 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 → NMAs were conducted to determine efficacy using two different disease activity measures (ACR and EULAR responses) 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 Qualität der Studien: 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.

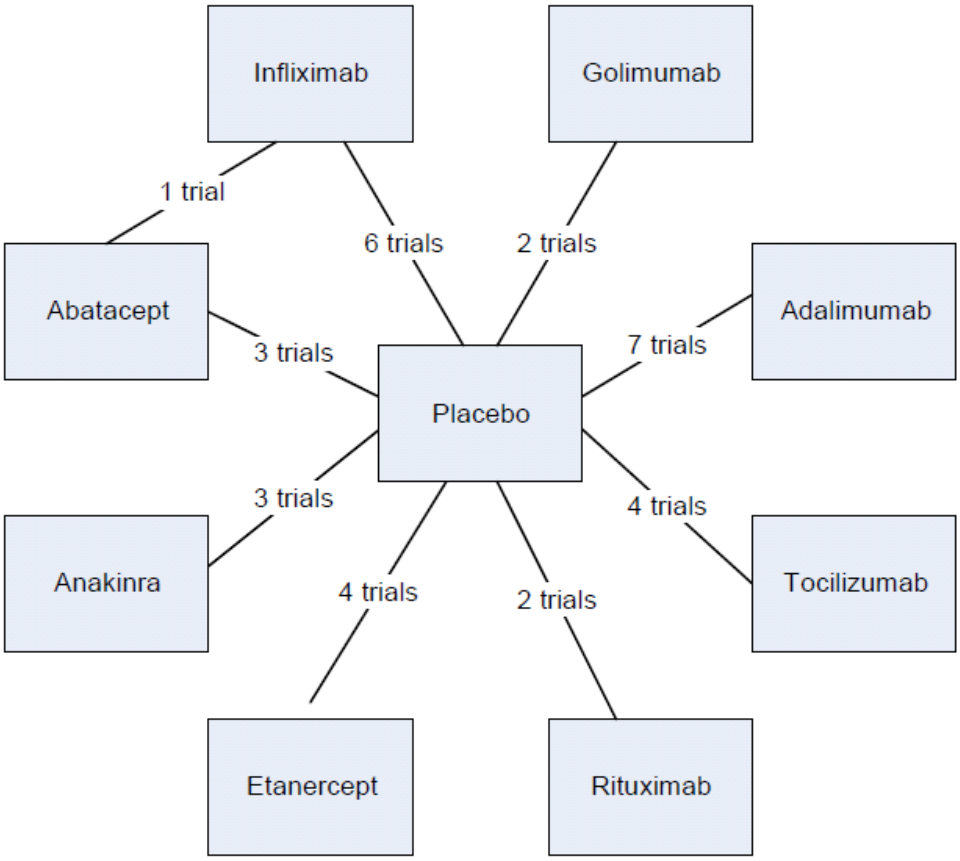
- ***Moderate**:* Further research may change our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- ***Low**:* Further research is likely to change our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
- ***Insufficient***: Evidence either is unavailable or 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 treatment: 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***: <u>Primär:</u> ACR20 response defined by the ACR <u>Sekundär</u>: • 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:

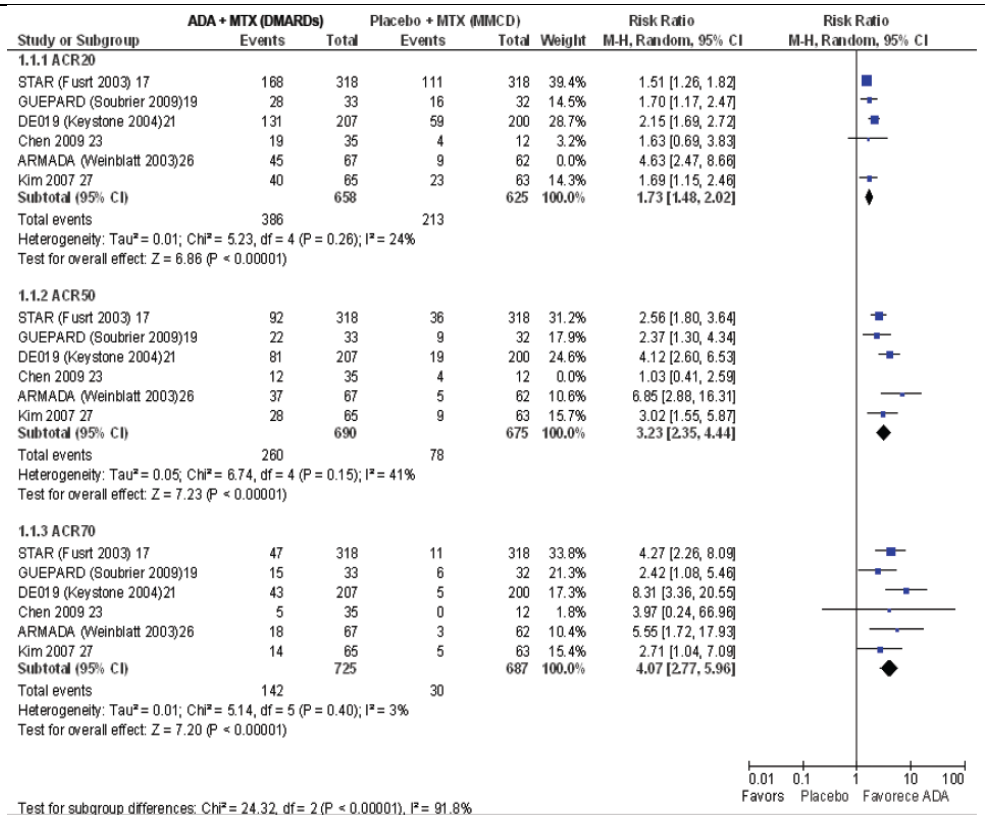


Fig. 2 – Meta-analysis of ACR20, ACR50 and ACR70 responses in up to 24 weeks. Adalimumab 40 mg every two weeks + DMARDs vs. placebo + DMARDs.
DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; MTX, methotrexate. ADA, adalimumab.
Statistics I^2 >40% indicates statistical heterogeneity between the studies. 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)						

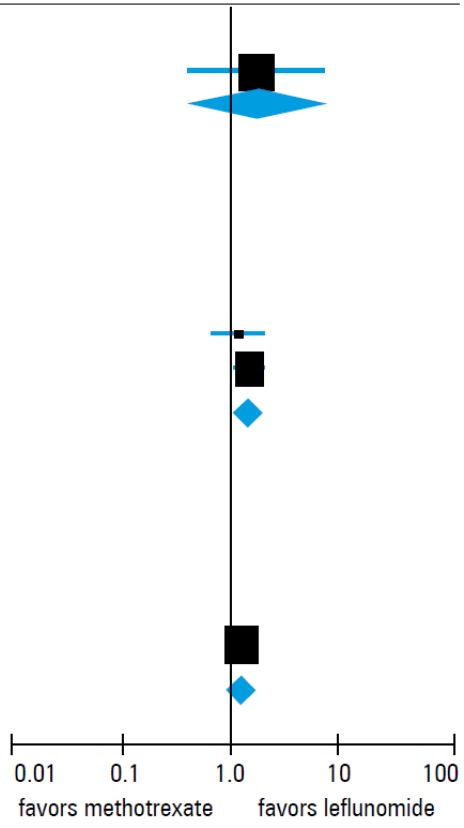


TABLE 3 Efficacy of leflunomide vs. methotrexate: summary of a meta-analysis

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 I^2
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: ULN – 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

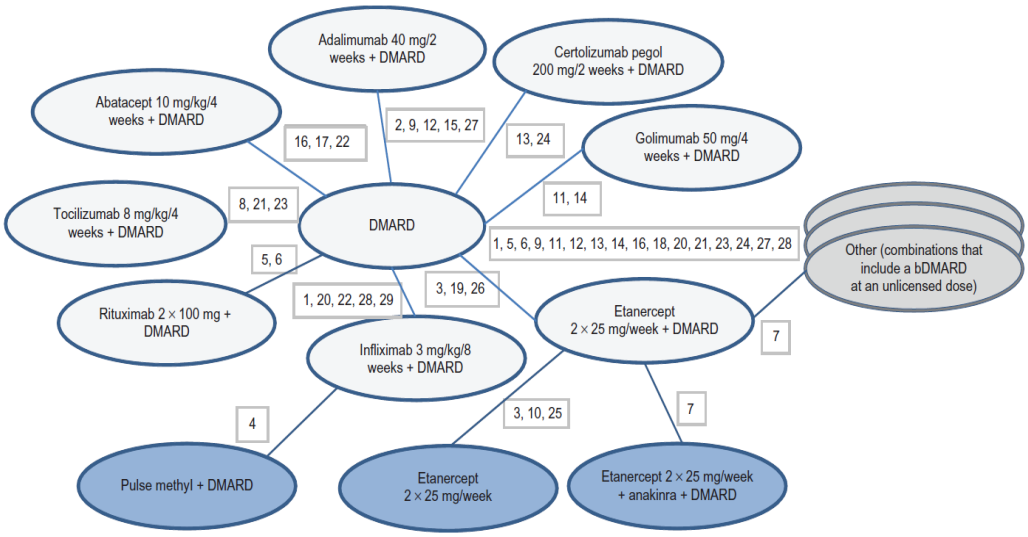
Population: Erwachsene mit RA

***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 previously used MTX, 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 previously naive to MTX 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

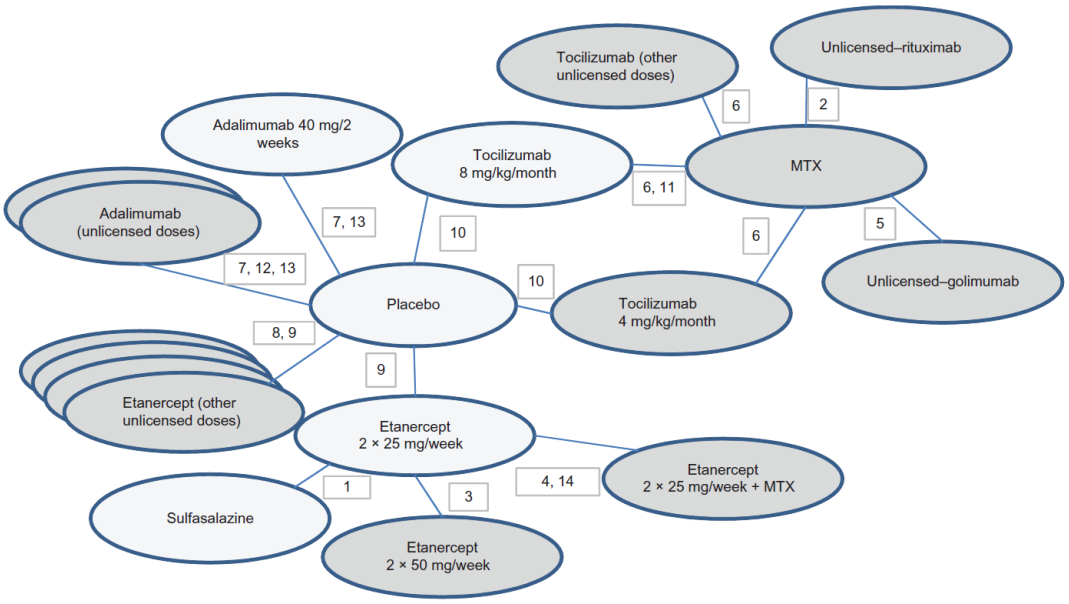


Figure 6 Network diagram for ACR20/50/70 outcomes for bDMARD monotherapy.
Notes: 1, Combe 2006; 2, Edwards 2004; 3, Johnsen 2006; 4, Kameda 2010 (JESMR); 5, Keystone 2009 (GO-FORWARD); 6, Maini 2006 (CHARISMA); 7, Miyasaka 2008 (Change); 8, Moreland 1997; 9, Moreland 1999; 10, Nishimoto 2004 (STREAM); 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 In general: 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.

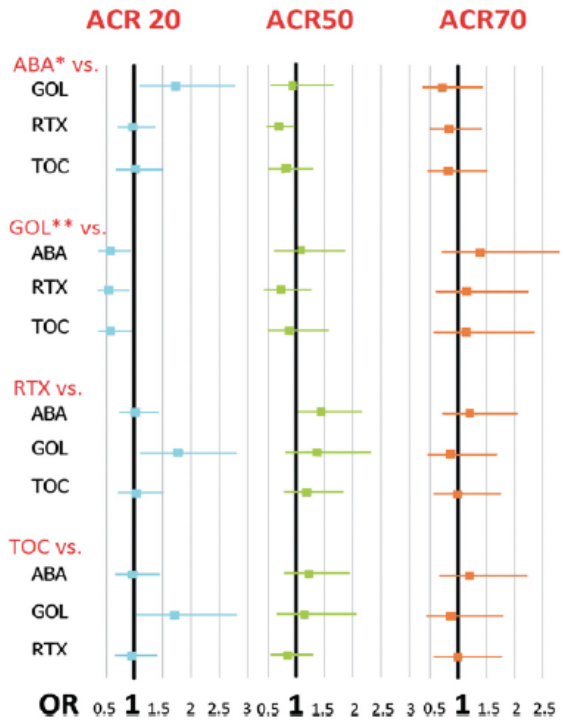


Figure 3 Efficacy in pairwise comparisons. similar success rates of abatacept (ABA), golimumab (GOL), rituximab (RTX), tocilizumab (TOC). Top to bottom: ABA is comparator versus GOL, RTX, TOC; GOL versus ABA, RTX, TOC; RTX versus ABA, GOL, TOC; TOC versus ABA, GOL, RTX. OR (95% CI) for American College 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.

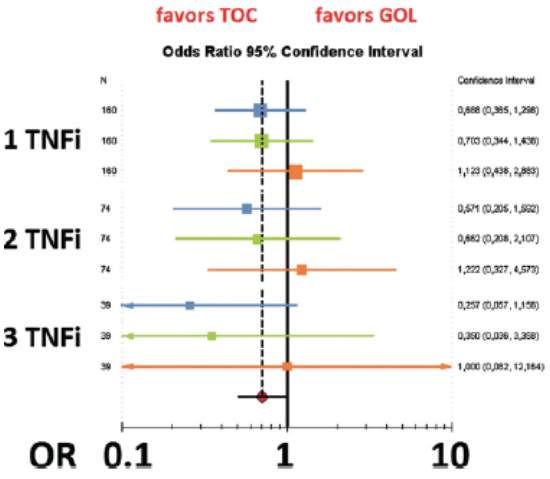


Figure 4 Efficacy after multiple tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) failures. Response rates of golimumab (GOL) and tocilizumab (TOC). American College of Rheumatology (ACR)20 (blue lines), ACR50 (green lines) and ACR70 (orange lines) of patients for whom one (top), two (middle) and three (bottom) TNFi had previously failed.

Safety

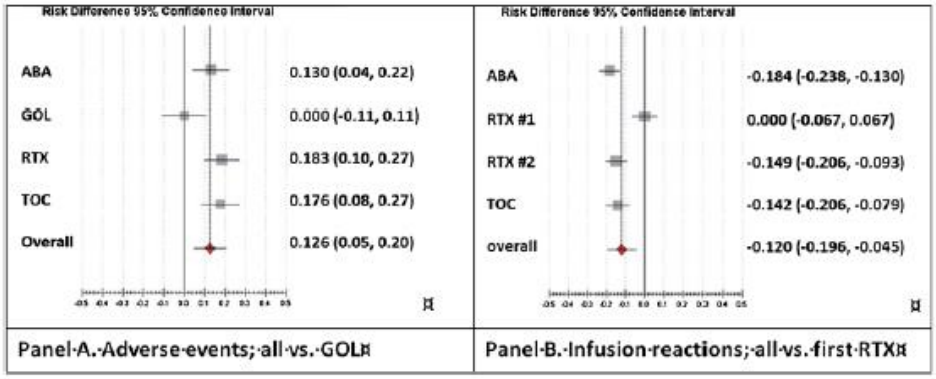
	 **Figure 5** Drug safety. (A) Pairwise indirect comparison against golimumab (GOL): abatacept (ABA), rituximab (RTX) and tocilizumab (TOC) show higher general adverse event rates. (B) Infusion reactions within 24 h: pairwise indirect comparison against the first RTX infusion (RTX #1) shows higher risk 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. Limitations: 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 I**ntervention**: 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 I**ntervention**: 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 I**nterventionen**: 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 <u>Review protocol has been registered in PROSPERO.</u>
	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.

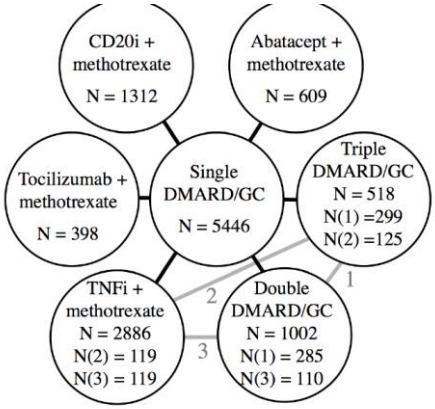
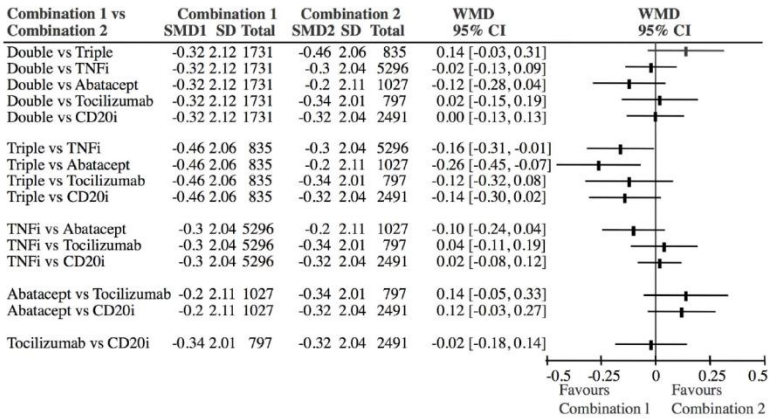


Figure 3. Star shaped network showing the 6 different combination treatments anchored on single treatment as the common comparator. The loops (grey lines) with corresponding numbers (1, 2, 3) show the subgroups, which were directly compared in addition to being indirectly compared. N indicates the number 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 I**ntervention**: 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 previously treated with DMARDs, not treated with MTX (2 studies) or those that had insufficient responses to MTX. *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* Patients with insufficient response to MTX (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% MTX-naïve Patients (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,) I**nterventionen**: 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 I**ntervention**: 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

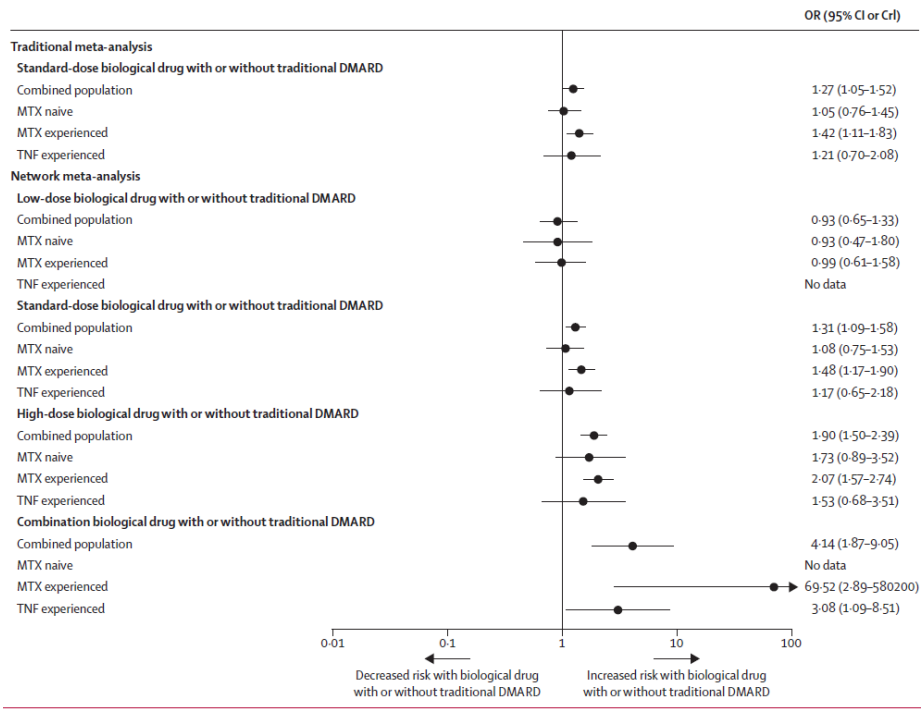


Figure 3: **Traditional meta-analysis and network meta-analysis**
Risk of serious infection among specified populations of patients compared with patients receiving traditional DMARD monotherapy. Data for the traditional meta-analysis are OR (95% CI) and data for the network meta-analysis are OR (95% 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 I**ntervention**: 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 I**ntervention**: 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 o Etanercept: 12 trials, o Infliximab: 9 trials, o certolizumab pegol: 5 trials, o adalimumab: 11 trials, o golimumab: 7 trials Quality of evidence: moderate to high *Results:* • Overall serious AE: no sign. difference (OR, 1.11; 95% CI, 0.97-1.26). o The results were consistent across trials (I2 <50%) for all drugs except etanercept (I2 =64.8%) • Malignancy: no sign. difference (OR, 1.29; 95% CI, 0.85-1.97) • Serious Infection: higher risk with TNFi (OR, 1.42; 95% CI, 1.13-1.78) o adalimumab: OR 1.69, 95% CI 1.12-2.54 →sig. difference o certolizumab pegol: OR 1.98, 95%CI 0.99-3.96 → n.s. o infliximab: OR 1.63, 95%CI 1.07-2.47 →sig. difference o golimumab OR 1.55, 95% CI 0.76-3.17 → n.s. o etanercept: OR 0.73; 95% CI 0.45-1.20 → n.s. • treatment discontinuation due to AE: higher risk with TNFi (OR, 1.23; 95% CI, 1.06-1.43) o adalimumab: OR 1.38, 95%CI 1.00; 1.69 →sig. difference o certolizumab pegol: 1.67, 95%CI 1.09; 2.54 →sig. difference o infliximab 2.04, 95%CI 1.46; 2.84 →sig. difference o etanercept: decreased risk of discontinuation due to AE (OR, 0.72; 95% CI 0.55-0.93) →sig. difference o 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 Qualität der Studien: 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. Anmerkung FBMed: 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	*Hinweis*: *'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

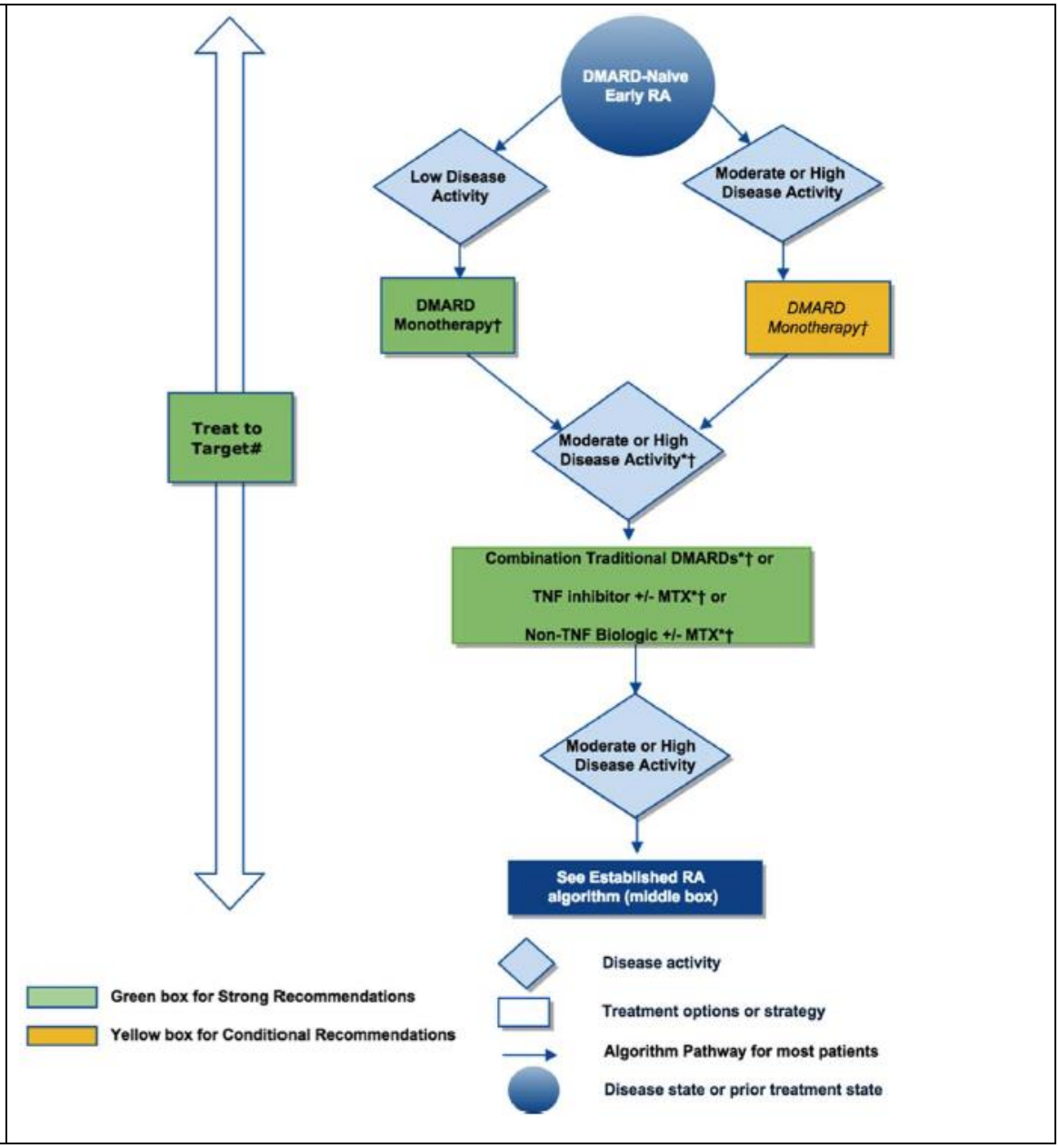
	• Early initiation of treatment with DMARDs is recommended to control the symptoms and signs of RA as well as limiting radiological damage. **(LoE: B)** **<u>DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS</u>** • Methotrexate and sulfasalazine are the DMARDs of choice due to their more favorable efficacy and 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)

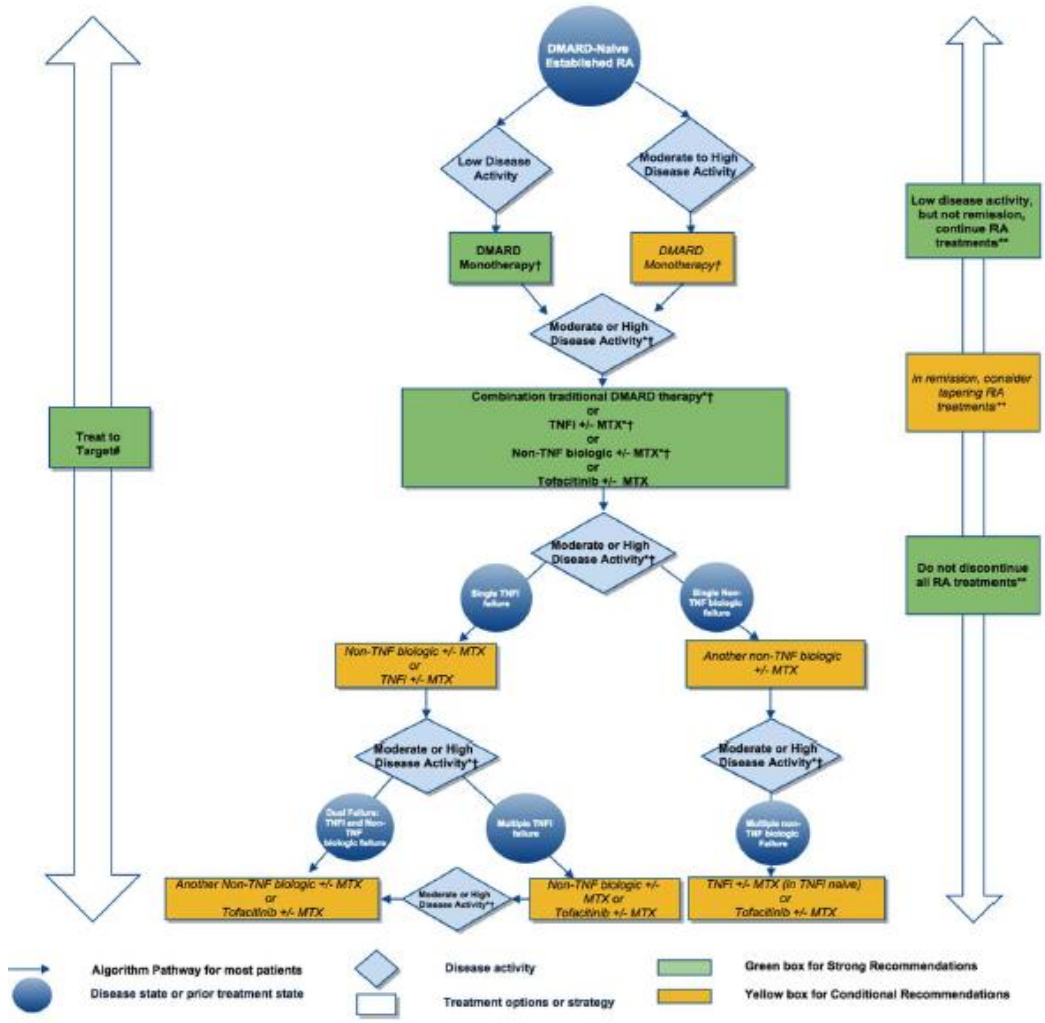
Sonstige methodische Hinweise: Systematische Literarturrecherche

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:
NR	Recommendations are not linked to evidence		• Expert opinion based on very limited 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.

3. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung der Pfizer Pharma GmbH

Gemeinsamer Bundesausschuss

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	18.September 2018
Stellungnahme zu	Tofacitinib / XELJANZ®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Gemeinsamer Bundesausschuss

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)
	<u>Operationalisierung des Endpunktes schwerwiegende Infektionen</u> Im vorliegenden Dossier wurden für die Darstellung der schwerwiegenden Infektionen alle Ereignisse in der Pharmakovigilanzdatenbank identifiziert, die sowohl als schwerwiegendes Ereignis (SUE) gelistet als auch der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zugeordnet waren. Eine Überprüfung der Einstufung der einzelnen Fälle in der Pharmakovigilanzdatenbank wurde für die Dossier-erstellung nicht vorgenommen. Im Zuge der Anhörung wurde diese jedoch aufgrund der beobachteten Diskrepanzen zwischen den Angaben in den Studienberichten und dem Dossier in Frage gestellt. Im Folgenden möchten wir alle Ereignisse, die nach einem der genannten Kriterien als schwerwiegende Infektionen gewertet werden könnten, darstellen. Infektionen sollten laut Protokoll in ORAL Strategy und ORAL Standard von den Prüfärzten als schwerwiegende Infektionen eingestuft werden, sofern die Behandlung eine Hospitalisierung oder eine parenterale Antibiotikagabe erforderte oder irgendein anderes Kriterium für ein SUE	

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)
	erfüllt war. Ereignisse, die als schwerwiegende Infektionen gewertet wurden, wurden auch als SUE an die Pharmakovigilanz gemeldet. Einige Infektionen wurden trotz parenteraler Gabe von Antibiotika nicht als schwerwiegend eingestuft, weil die parenterale Antibiotikabehandlung von den Prüfärzten nicht als notwendige Maßnahme gewertet wurde (zum Beispiel Verabreichung aus Konvenienzgründen, kein Ergebnis bei der mikrobiellen Untersuchung). Die Studiendatenbank wurde vor Berichtslegung geschlossen und die erhobenen Ereignisse mit der Pharmokovigilanzdatenbank abgeglichen. Einzelne Ereignisse sind in der Pharmakovigilanzdatenbank auch nach erfolgtem Abgleich der Datenbanken (reconciliation) abweichend von der Studiendatenbank eingestuft oder klassifiziert. Ein Übersicht aller Ereignisse, die a) gemäß der Operationalisierung im Dossier (SUE und SOC/Infektionen) identifiziert wurden, b) in der Studiendatenbank/im Studienbericht als schwerwiegende Infektionen gelistet wurden oder c) nicht-schwerwiegende Ereignisse, die aufgrund der Gabe parenteraler Antibiotika als schwerwiegende Infektionen gewertet werden können, sind in Tabelle 1 für ORAL Standard und Tabelle 2 für ORAL Strategy dargestellt. Bei strikter Berücksichtigung aller Fälle die in einer der Operationalisierungen als schwerwiegende Infektionen gezählt würden, ergibt sich in den Studienarmen folgende Verteilung von Patienten mit mindestens einem Ereignis:	

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)

	ORAL Standard		ORAL Strategy		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	
	Tofacitinib + MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib + MTX	Adalimumab+MTX	RR [95 %-KI]	
Gesamtpopulation	201	201	376	386		
Operationalisierung im Dossier	11	3	12	6	2,60 [1,21; 5,57]	p=0,014
Jede Operationalisierung	11	5	16	10	1,82 [0,98; 3,40]	p=0,06
Relevante Teilpopulation	186	182	347	351		
Operationalisierung im Dossier	9	2	11	6	2,50 [1,11; 5,63]	p=0,027
Jede Operationalisierung	9	4	15	10	1,72 [0,90; 3,28]	p=0,10

Fazit: Unterschiedliche Operationalisierungen des Endpunktes schwerwiegende Infektionen führen zu unterschiedlichen Fallzahlen. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Fragilität des Ergebnisses der Metaanalyse problematisch. Bei Berücksichtigung aller Fälle, die durch eine der vorliegenden Operationalisierungen identifiziert werden, kommen wir bei der Berechnung der Metaanalyse auf ein RR von 1,72 [0,90; 3,28], p=0,10 und somit auf keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tabelle 1. Abgleich Operationalisierungen schwerwiegender Infektionen – ORAL Standard

Patient ID	System Organ Class	MedDRA (v13.1) Preferred Term	Investigator Entry	Treatment Group	SAE (ARGUS Datenbank)	Study start day/ Study stop day	Parenterale Antibiotikagabe	Hospitalisierung	Operation	Zuordnung schwerwiegende Infektionen (Dossier)	Begründung der Diskrepanzen	Relevante Teilpopulation
	Infections and infestations	Cellulitis	Acute cellulitis of the left second toe	CP-690,550 5mg BID	Nein (JA im Studienbericht)	128/148	Nein	JA	Nein	Nein	Es handelt sich bei Localised infection/Cellulitis um dasselbe Ereignis (Siehe S. 808 der Tabelle 16.2.5.7) .	
A	Infections and infestations	Localised infection	Red inflamed red toe	CP-690,550 5mg BID	JA	128/148	Nein	JA	Nein	JA	#	JA
	Infections and infestations	Breast Abscess	Abscess under right breast	Adalimumab 40mg SC q2w	JA	179/203	JA	JA	Nein	JA	#	
	Infections and infestations	Cellulitis	Cellulitis under right breast	Adalimumab 40mg SC q2w	JA	179/203	JA	JA	Nein	JA	#	
B	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	Upper respiratory infection	Adalimumab 40mg SC q2w	Nein	67/95	**JA**	JA	n/a	**Nein**	Die AB-Gabe wurde nicht als notwendige Maßnahme gewertet.	JA
C	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Bursitis	Right medial foot bursitis	Adalimumab 40mg SC q2w	JA	263/389	JA	JA	Nein	**Nein (JA im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde als schwerwiegend eingestuft, aber nicht in die SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen"	JA

											eingeordnet.	
	Infections and infestations	Pyelonephritis acute	Acute pyelonephritis	CP-690,550 5mg BID	Nein	169/208	**JA**	JA	n/a	Nein	Es handelt sich bei Acute pyelonephritis/ Septic shock um dasselbe Ereignis und wurde daher nur einmal gezählt. (S. 1589 des CSR, patient narratives: "The shock was considered due to acute pyelonephritis.")	
D	Infections and infestations	Septic Shock	Septic shock	CP-690,550 5mg BID	JA	206/213	JA	JA	Nein	JA	#	Nein
E	Infections and infestations	Pharyngitis	Acute Pharyngitis	Adalimumab 40mg SC q2w	Nein	110/123	**JA**	Nein	Nein	**Nein**	Bei der Untersuchung der Infektion wurden keine Organismen entdeckt (S.854 der Tabelle 16.2.5.7) und das Ereignis wurde nicht als schwerwiegend eingestuft.	JA
	Infections and infestations	Cellulitis	CELLULITIS DUE TO RIGHT MANDIBULAR 1ST MOLAR PERIODONTAL ORIGIN	CP-690,550 5mg BID	JA	64/[>150]	JA	JA	Nein	JA	#	

	Infections and infestations	Osteomyelitis	OSTEOMYELITIS RIGHT MANDIBULAR 1ST MOLAR PERIODONTAL ORIGIN Abscess DUE TO RIGHT MANDIBULAR 1ST MOLAR	CP-690,550 5mg BID	JA	64/[>150]	JA	JA	Nein	JA	#	
F	Infections and infestations	Tooth Abscess	PERIODONTAL ORIGIN	CP-690,550 5mg BID	JA	64/[>150]	JA	JA	Nein	JA	#	JA
G	Infections and infestations	Erysipelas	Erysipelas	Adalimumab 40mg SC q2w	JA	192/246	JA (Nein im Studienbericht)			**JA (Nein im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde aufgrund der parenteralen Gabe von Antibiotika als schwerwiegende Infektion betrachtet (S: 1598 des CSR, patient narrative).	JA
H	Infections and infestations	Cellulitis	Cellulitis in left leg	CP-690,550 5mg BID	JA	22/34	JA	Nein	Nein	JA	#	Nein
I	Infections and infestations	Cholecystitis infective	Pyocholeocystitis	CP-690,550 5mg BID	JA	7/8				**JA (Nein im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde in der Studiendatenbank als Cholecystitis zunächst der SOC Hepatobiliary disorders zugeordnet.	JA
J	Infections and infestations	Pneumonia	Community acquired pneumonia	CP-690,550 5mg BID	JA (Nein im Studienbericht)	247/261				**JA (Nein im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde in der Studiendatenbank zunächst nicht als schwerwiegend	JA

											eingestuft.	
K	Infections and infestations	Salpingo-oophoritis	ACUTE BILATERAL ADNEXITIS	CP-690,550 5mg BID	JA	250/261	JA	JA	Nein	JA	#	JA
L	Infections and infestations	Gallbladder empyema	Empyema of the gallbladder	Adalimumab 40mg SC q2w	JA					JA	#	Nein
M	Infections and infestations	Pneumonia	Apical pneumonia	CP-690,550 5mg BID	JA	385/401				**JA (Nein im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde von den Prüfärzten nicht als schwerwiegende Infektion eingestuft.	JA
N	Infections and infestations	Gastroenteritis	Gastroenteritis	CP-690,550 5mg BID	JA		Nein	JA	Nein	JA	#	JA
O	Infections and infestations	Herpes zoster	HERPES ZOSTER OF RIGHT INTERCOSTAL THORACIC AND ABDOMINAL REGION	CP-690,550 5mg BID	JA	280/307	JA	JA	Nein	JA	#	JA
P	Infections and infestations	Lung abscess	Lung abscess	CP-690,550 5mg BID	JA	284/[>291]				**JA (Nein im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde von den Prüfärzten nicht als schwerwiegende Infektion eingestuft.	JA

Tabelle 2. Abgleich Operationalisierungen Schwerwiegender Infektionen – ORAL Strategy

Patient ID	System Organ Class	MedDRA (v13.1) Preferred Term	Investigator Entry	Treatment Group	SAE (ARGUS Datenbank)	Study start day/ Study stop day	Parenterale Antibiotikagabe	Hospitalisierung	Operation	Zuordnung schwerwiegende Infektionen	Begründung der Diskrepanzen	Relevante Teilpopulation
01	Infections and infestations	Herpes zoster	Herpes zoster	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	91/100	JA	JA	NA	JA		JA
02	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	Upper respiratory infection	Adalimumab 40mg + MTX	Nein	240/271				Nein	Die Antibiotika wurden für die Behandlung der Infektion der Atemwege verwendet. Alle verwendeten Antibiotika werden BID gegeben, daher parenterale Gabe unsicher.	JA
03	Infections and infestations	Pneumonia	Pneumonia	Adalimumab 40mg + MTX	JA	175/281	JA	JA	JA	JA		JA
04	Infections and infestations	Bronchitis	Acute Bronchitis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	Nein	288/296	JA	Nein	Nein	**Nein**	Das Ereignis wurde von den Prüfärzten nicht als schwerwiegende Infektion eingestuft.	JA
05	Infections and infestations	Bacteraemia	Bacteraemia	Adalimumab 40mg + MTX	JA	284/313	JA	JA	Nein	JA		JA

06	Infections and infestations	Lyme disease	Lyme disease	Adalimumab 40mg + MTX	Nein	141/151	JA	Nein	Nein	**Nein**	Patient erhielt orales Doxycyclin.	JA
	Infections and infestations	Pneumonia	Pneumonia	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	347/353				JA		JA
07	Infections and infestations	Sepsis	Sepsis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	347/353				JA		JA
08	Infections and infestations	Tracheobronchitis	ACUTE TRACHEOBRONCHITIS	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	5/19				JA		JA
09	Infections and infestations	Cellulitis	Cellulitis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	318/358				JA		JA
10	Infections and infestations	Herpes zoster	Herpes zoster	Adalimumab 40mg + MTX	JA	119/140	Nein	Nein	NA	JA		JA
11	Infections and infestations	Urinary tract infection	Hospitalisation due to urinary tract infection	Adalimumab 40mg + MTX	JA	385/417		JA		JA		JA
12	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Anogenital warts	Anus genital warts	Tofacitinib 5mg BID + MTX	Nein	104/159	Nein	JA	JA	**Nein (JA im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde als schwerwiegend eingestuft, aber nicht in die SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" eingeordnet.	JA

13	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pneumonitis	Pulmonary inflammation	Adalimumab 40mg + MTX	Nein	281/298	Nein	JA	Nein	**Nein (JA im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde als schwerwiegend eingestuft, aber nicht in die SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" eingeordnet.	JA
14	Infections and infestations	Meningitis bacterial	Bacterial meningitis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	125/140	Nein	JA	Nein	JA		JA
15	Infections and infestations	Pyelonephritis	Pyelonephritis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	42/55	JA	JA	JA	JA		JA
	Infections and infestations	Clostridial infection		Adalimumab 40mg + MTX	JA					JA		JA
16	Infections and infestations	Clostridial sepsis	SEPSIS BY CLOSTRIDIUM	Adalimumab 40mg + MTX	JA	52/61	JA	JA	Nein	JA		JA
17	Infections and infestations	Cellulitis	Cellulitis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	Nein	183/218	Nein	Nein	JA	**Nein**	Das Ereignis wurde von den Prüfärzten nicht als schwerwiegende Infektion eingestuft.	JA
18	Infections and infestations	Labyrinthitis	RIGHT INNER EAR INFECTION	Tofacitinib 5mg BID + MTX	Nein	34/44	JA	Nein	Nein	**Nein**		

	Infections and infestations	Cytomegalovirus chorioretinitis	CMV RETINITIS	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	171/[>171]				**JA (Nein im Studienbericht)**	Das Ereignis wurde von den Prüfärzten nicht als schwerwiegende Infektion eingestuft.	JA
19	Infections and infestations	Pulmonary tuberculosis	Pulmonary tuberculosis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	233/[>240]	JA	Nein	Nein	JA		JA
20	Infections and infestations	Urinary tract infection	Urinary tract infection	Adalimumab 40mg + MTX	Nein	8/29	JA	Nein	Nein	**Nein**	Das Ereignis wurde nicht als schwerwiegend eingestuft. Patient erhielt Ciprofloxacin - BID, daher vermutlich oral.	JA
21	Infections and infestations	Pyelonephritis	Pyelonephritis	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	262/268	JA	JA	Nein	JA		JA
22	Infections and infestations	Helicobacter infection	Helicobacter pylori infection	Tofacitinib 5mg BID + MTX	Nein	134/[>395]	JA	Nein	Nein	**Nein**	Patient hatte weitere UE, unter anderem gastrointestinale Erkrankungen	JA
	Infections and infestations	Peritonitis	Acute Peritonitis	Adalimumab 40mg + MTX	JA	169/194				JA		
23	Infections and infestations	Salpingo-oophoritis	Right adnexitis	Adalimumab 40mg + MTX	JA	190/[>190]				JA		JA
24	Infections and infestations	Meningitis tuberculous	MENINGEAL TUBERCULOSIS	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	117/[>222]	JA	JA	Nein	JA		JA

25	Infections and infestations	Cellulitis	CELLULITIS WITH ABSCESS	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	116/[>128]	JA	JA	JA	**JA (Nein im Studienbericht)**	Zuordnung der SOC zum Zeitpunkt der Berichtslegung nicht abgeschlossen	Nein
26	Infections and infestations	Influenza	Influenza	Tofacitinib 5mg BID + MTX	JA	84/86				JA		JA