



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Filgotinib

Vom 15. April 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	30
4.	Verfahrensablauf	30
5.	Beschluss.....	32
6.	Anhang.....	53
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	53
B.	Bewertungsverfahren.....	68
1.	Bewertungsgrundlagen.....	68
2.	Bewertungsentscheidung	68
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
2.2	Nutzenbewertung	68
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	68
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
2.2.4	Therapiekosten.....	68
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	69
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	70
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	74
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	75
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	75
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	77
5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	77
5.2	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	96

5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	104
5.4	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	111
5.5	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	119
5.6	Stellungnahme der UCB Pharma AG	131
5.7	Stellungnahme der Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	137
5.8	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	143
5.9	Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH.....	158
5.10	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	177
5.11	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	188
5.12	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	200
5.13	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	224
D.	Anlagen	235
6.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	235
7.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	254

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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Filgotinib ist der 15. Oktober 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Oktober 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2021 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 Filgotinib 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 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Filgotinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Filgotinib (Jyseleca) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.04.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben
 - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist
 - bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Ungünstige Prognosefaktoren:

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

c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben

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

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

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

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

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

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

zu 1.

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

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

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 vier Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis vor, für Baricitinib vom 21. September 2017, für Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 bzw. vom 1. November 2018, für Sarilumab vom 15. Februar 2018 sowie für Upadacitinib vom 16. Juli 2020. Des Weiteren 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 Abschlussbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 23. Juli 2019 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 den Wirkstoff Leflunomid zu berücksichtigen.

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.

Maßgeblich für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind das zugelassene Anwendungsgebiet und die dadurch beschriebene Zulassungspopulation des zu bewertenden Arzneimittels.

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

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben,
- b) Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist sowie
- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs 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.

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.

Zu a)

In der Zweitlinientherapie (Patientengruppe a) werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren² 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 aktuelle Leitlinie der European League Against Rheumatism³ (EULAR) wie auch die S2-e Leitlinie der DGRh aus 2018⁴ den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie. Parenterales Gold hat in dieser Behandlungssituation gegenüber den vorhandenen Alternativen keinen relevanten Stellenwert. So findet parenterales Gold weder in den aktuellen Leitlinien Erwähnung, noch ist parenterales Gold derzeit auf dem deutschen Markt verfügbar. Auch D-Penicillamin wird in den aktuellen Leitlinien weder erwähnt, noch empfohlen. Darüber hinaus spielen weitere Wirkstoffe wie Ciclosporin sowie Azathioprin 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.

Zu b)

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums bzw. tsDMARDs 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 Patientengruppen als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz eines bDMARD bzw. tsDMARD in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe wird 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. Somit sind von der Patientengruppe der Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist (Patientengruppe b), sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine

³ Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2020 Jun;79(6):685-699.

⁴ Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten; S2e-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018.

vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

Der Einsatz des Interleukin(IL)-1-Rezeptorantagonisten Anakinra wird aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts aus 2019 nicht empfohlen. Mittel der Wahl sind nach Versagen klassischer DMARDs sowohl in den Empfehlungen der EULAR³, als auch in weiteren eingeschlossenen Leitlinien (darunter u.a. die S2-e Leitlinie der DGRh aus 2018⁴) bDMARDs oder tsDMARDs, darunter TNF-alpha-Inhibitoren in Kombination mit MTX, das CTLA-4-Analogon Abatacept, die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab, die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib. Auch wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V sowohl für Tofacitinib, als auch für Baricitinib keine Unterlegenheit bzw. eine Gleichwertigkeit gegenüber dem TNF- α -Inhibitor Adalimumab festgestellt und für Sarilumab sowie Upadacitinib jeweils ein Zusatznutzen gegenüber dem TNF- α -Inhibitor Adalimumab ausgesprochen.

Die auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts zu bDMARDs aus dem Jahr 2013 bis dato gesehene Nachrangigkeit des TNF- α -Inhibitors Infliximab gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse aufgrund eines erhöhten Nebenwirkungsprofils wird auf Basis der aktuellen, aggregierten Evidenz nicht länger gesehen. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass auch in den aktuellen Leitlinien^{3, 4} innerhalb der Klasse der bDMARDs keine Empfehlungen abgeleitet werden, die eine Vor- oder Nachrangigkeit einzelner Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt begründen würden, wird Infliximab als weiterer TNF- α -Inhibitor in die zweckmäßige Vergleichstherapie mit aufgenommen.

Somit kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in der Gesamtschau als zweckmäßige Vergleichstherapie neben den TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab) gleichermaßen weitere bDMARDs bzw. tsDMARDs geeignet sind, darunter Abatacept, die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab sowie die JAK-Inhibitoren Baricitinib, Tofacitinib und Upadacitinib - jeweils in Kombination mit MTX.

Demzufolge werden für Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX (ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. bDMARDs bzw. tsDMARDs sollten grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und bei bDMARDs 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 bzw. tsDMARD als zweckmäßige Vergleichstherapie 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- α -Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Certolizumab pegol bzw. tsDMARDs Tofacitinib oder Baricitinib oder Upadacitinib bzw. das bDMARD Sarilumab in dieser Situation (Patientenpopulation b1) als weniger zweckmäßige Alternativen zu betrachten, sodass auch in diesem Fall alle zugelassenen bDMARD bzw. tsDMARD als

gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. Abatacept, Golimumab und Infliximab sind nur in Kombination mit MTX zugelassen.

Zu c)

Für die Therapiesituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ sind (nach Versagen einer TNF- α -Inhibitor-Therapie) explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF- α -Inhibitoren ein Einsatz dieser auch nach Versagen einer vorangegangenen TNF- α -Inhibitor-Therapie (in einer „späteren Therapielinie“) nicht ausgeschlossen, sofern die Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Somit sind in der Therapiesituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ sowohl diverse TNF-alpha-Inhibitoren, das CTLA-4-Analogon Abatacept, IL-Inhibitoren, JAK-Inhibitoren sowie für die schwere rheumatoide Arthritis auch Rituximab zugelassen.

Seit Zulassung der TNF- α -Inhibitoren, der IL-Inhibitoren sowie der JAK-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen eines ersten bDMARD bzw. tsDMARD festgestellt werden. Die aggregierte Evidenz ist gegenüber der Therapiesituation in Patientengruppe b insgesamt eingeschränkter, jedoch liegen einige Empfehlungen aus deutschen⁴ und europäischen Leitlinien³ sowie Ergebnisse aus frühen Nutzenbewertungen nach §35a SGB V zu dieser Behandlungssituation „nach Versagen mindestens einer bDMARD- oder tsDMARD-Therapie“ vor. So ist in der Gesamtschau in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o.g. Therapiestufe sowohl der Wechsel auf einen TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab), als auch auf eine Therapie mit einem von der TNF- α -Inhibition abweichendem Wirkprinzip (CTLA-4-Analogon, IL-6-Inhibitor oder JAK-Inhibitor), jeweils in Kombination mit MTX, als zweckmäßig anzusehen. Auch Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet und zweckmäßig. Für Anakinra wird auf die Ausführungen unter Patientenpopulation b verwiesen.

Analog zur Patientengruppe b gilt auch hier, dass entsprechend der Handlungsempfehlungen von Fachgesellschaften bDMARDs bzw. tsDMARDs grundsätzlich in Kombination mit MTX eingesetzt werden sollten, da hiermit die Wirksamkeit verbessert und bei bDMARDs 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 bzw. tsDMARD in Frage.

Zusammenfassend ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, in Abhängigkeit von der Vortherapie ein Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie unter Berücksichtigung der Wirkstoffe Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit jeweils gleichermaßen zweckmäßig. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation c (z. B. auch hinsichtlich Versagen auf zwei vs. mehr als zwei bDMARDs/tsDMARDs) wird

aufgrund fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

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 Filgotinib wie folgt bewertet:

a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Filgotinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation a1:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation a2:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, ist der Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, während für Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Begründung für Patientenpopulation b1:

Mit dem Dossier wurden in der relevanten Patientenpopulation b1 für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation b2:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Phase-III-Studie FINCH1. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Filgotinib in zwei Dosierungen mit Adalimumab und Placebo, jeweils in Kombination mit MTX.

In die Studie wurden insgesamt 1.759 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf MTX angesprochen haben. Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 3:3:2:3 auf die vier Behandlungsarme Filgotinib 200 mg + MTX (N = 477), Filgotinib 100 mg + MTX (N = 480), Adalimumab + MTX (N = 325) und Placebo + MTX (N = 477) randomisiert. Neben der Vorbehandlung mit bDMARD (ja / nein) und dem Vorliegen von Rheumafaktor oder Anti-CCP-Antikörpern wurde dabei nach geografischer Region stratifiziert. Die geplante doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase betrug 52 Wochen. Nach Studienende konnten die Patienten der Filgotinib-Studienarme ihre Therapie in einer offenen Langzeit-Extensionsstudie fortführen.

Die Patienten mussten vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation seit ≥ 12 Wochen eine kontinuierliche Behandlung mit MTX erhalten haben, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation in einer stabilen Dosierung verabreicht wurde. Diese Dosierung wurde als Begleitbehandlung während der Studie fortgeführt. Zu prädefinierten Zeitpunkten erfolgten zudem Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Zu Woche 14 sollten Patienten mit $< 20\%$ Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Behandlungsbeginn die Studienbehandlung abbrechen. Sie wurden nach lokalem Behandlungsstandard und der Entscheidung des Prüfarztes weiterbehandelt und die Studienvsiten und Untersuchungen sollten gemäß Protokoll bis zum Studienende weitergeführt werden. Dieselben Maßnahmen galten für Patienten, die ab Woche 30 an zwei aufeinanderfolgenden Visiten $< 20\%$ Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Behandlungsbeginn erreichten. Es liegen keine Informationen dazu vor, mit welcher Therapie die Patienten nach Abbruch der Studienmedikation weiterbehandelt wurden.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Studienarme Adalimumab + MTX und Filgotinib 200 mg + MTX relevant, da es sich hierbei um die zugelassene Dosierung für Filgotinib handelt. Davon ausgenommen ist die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung, für die eine Dosierung von 100 mg Filgotinib zugelassen wurde. Letztere ist entsprechend der Angaben der Fachinformation für Patienten > 75 Jahre ebenfalls als Anfangsdosis vorgesehen. Somit erfolgte für einen Teil der Studienpopulation keine zulassungskonforme Dosierung von Filgotinib. Darüber hinaus erfolgte in der Studie zum Teil eine Kombination von Filgotinib mit MTX und gleichzeitig weiteren csDMARDs. Ungeachtet dessen wird der Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie FINCH1 zugrunde gelegt.

Im Dossier wurden Auswertungen zu Woche 12, Woche 24 und Woche 52 vorgelegt. Zu Woche 52 wurden noch 83,8 % der Patienten mit Filgotinib 200 mg + MTX bzw. 81,8 % mit Adalimumab + MTX behandelt, so dass der vorliegenden Nutzenbewertung die finale Analyse zu Woche 52 zugrunde gelegt wird.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für die Gesamtmortalität liegen zu Woche 52 in der Studie FINCH1 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Morbidität

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

Remission (CDAI $\leq$ 2,8; SDAI $\leq$ 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, insbesondere für Wirkstoffe mit direktem Einfluss auf Entzündungsparameter als besser geeignet angesehen.

Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI $\leq$ 2,8 operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten unter Filgotinib + MTX im Vergleich zu einer Behandlung mit Adalimumab + MTX statistisch signifikant mehr Patienten eine Remission. Dieser Effekt wird allerdings bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien nicht bestätigt.

Der Endpunkt Remission wurde in der Studie darüber hinaus u.a. über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR/EULAR erhoben. Für die klinische Remission operationalisiert über den SDAI $\leq$ 3,3 zeigt sich zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. In der booleschen Definition zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX.

Insgesamt bestätigt für den Endpunkt Remission die Operationalisierung über die boolesche Definition nach ACR-EULAR zu Woche 52 den für die Operationalisierung als CDAI $\leq$ 2,8 vorhandenen statistisch signifikanten Vorteil von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Auch liegen über alle Operationalisierungen hinweg Effekte in vergleichbarer Größenordnung und Richtung vor. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt Krankheitsremission ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet.

Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10; SDAI $\leq$ 11)

Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. 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. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines CDAI $\leq$ 10 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein.

Für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ (CDAI $\leq$ 10) zeigt sich in der Studie FINCH1 zu Woche 52 insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Filgotinib + MTX und dem Vergleichsarm Adalimumab + MTX.

Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den SDAI erhoben. Zieht man die weitere Operationalisierung SDAI $\leq$ 11 unterstützend heran, so zeigen beide Operationalisierungen jeweils statistisch signifikante und bezüglich ihrer Größenordnung vergleichbare Effekte zugunsten von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX zu Woche 52, so dass in der Gesamtschau für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet wird.

Schmerz (VAS Verbesserung um $\geq$ 15 mm bzw. Punkte)

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.

Für den Endpunkt zeigt sich in der Studie FINCH1 zu Woche 52 für eine Verbesserung um $\geq$ 15 mm bzw. Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX.

Patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS Verbesserung um $\geq$ 15 mm bzw. Punkte)

Die patientenberichtete Krankheitsaktivität stellt für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In der Studie wurde die 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.

Für den Endpunkt zeigt sich in der Studie FINCH1 zu Woche 52 für eine Verbesserung um $\geq$ 15 mm bzw. Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX.

Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq$ 0,45 Punkte, Verbesserung HAQ-DI um $\geq$ 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.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei *post hoc* durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten als klinisch relevante Veränderung beim HAQ-DI anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier $\geq 0,45$ Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zeigt sich im HAQ-DI zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fatigue (Verbesserung FACIT-F um $\geq 7,8$ Punkte, Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel).

Für den FACIT-Fatigue hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 4 Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI wird daher auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite (hier $\geq 7,8$ Punkte) in der vorliegenden Bewertung herangezogen.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue zeigt sich im FACIT-F zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS Verbesserung um ≥ 15 mm bzw. Punkte)

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. Da der pharmazeutische Unternehmer neben den Auswertungen zur mittleren Veränderung der EQ-5D VAS auch Analysen zur 15 % Skalenspannweite vorgelegt hat, werden letztere zur Nutzenbewertung herangezogen.

Es zeigt sich in der Studie FINCH1 zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX im Gesundheitszustand.

Gelenkstatus (druckschmerzhaft Gelenke, geschwollene Gelenke)

Für den Endpunkt „druckschmerzhaft Gelenke“ zeigt sich zu Woche 52 auf Basis der Mittelwertdifferenzen in der Studie FINCH1 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX. Das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) der mittleren Veränderung schließt einen Unterschied von < 1 Gelenk ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Auch für den Endpunkt „geschwollene Gelenke“ zeigt sich zu Woche 52 auf Basis der Mittelwertdifferenzen in der Studie FINCH1 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX. Das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) der mittleren Veränderung schließt analog zu den druckschmerzhaften Gelenken einen Unterschied von < 1 Gelenk ein. Damit lässt sich analog zu den druckschmerzhaften Gelenken nicht ableiten, dass der Effekt bei den geschwollenen Gelenken klinisch relevant ist.

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 herangezogen.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei *post hoc* durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI und FACIT-F wird daher auch diese Responderanalyse in der vorliegenden Bewertung herangezogen.

Weder für den körperlichen Summenscore des SF-36, noch für den psychischen Summenscore zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX in der Studie FINCH1.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten konnten – wie von IQWiG im Anhang der Nutzenbewertung zu Filgotinib ausgeführt – im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden. Für den SF-36 kann grundsätzlich eine

Relevanzschwelle von ca. 10 Punkten als hinreichende Annäherung an die 15 %-Skalenspannweite laut IQWiG-Methodenpapier angesehen werden. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE sowie Abbruch wegen UE zeigen sich zu Woche 52 jeweils keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX in der Studie FINCH1.

Infektionen, Schwerwiegende Infektionen

Für die patientenrelevanten Endpunkte Infektionen und schwerwiegende Infektionen ergibt sich in der Studie FINCH1 zu Woche 52 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX.

Gesamtbewertung / Fazit

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, liegen für den Vergleich von Filgotinib + MTX mit Adalimumab + MTX Auswertungen der direktvergleichenden Studie FINCH1 zu Woche 52 vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 52 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität zeigen sich zu Woche 52 in der Remission in zwei der drei vorliegenden Operationalisierungen jeweils statistisch signifikante Vorteile für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, darunter auch für die Hauptanalyse der Operationalisierung einer Remission über den CDAI. Insgesamt wird für den Endpunkt Krankheitsremission ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet. Auch in der niedrigen Krankheitsaktivität ergibt sich in einer der beiden berücksichtigten Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Für die Endpunkte zum Gelenkstatus liegen Effekte zugunsten von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX vor; diese sind jedoch nicht klinisch relevant. In den weiteren Morbiditätsendpunkten Fatigue, körperlicher Funktionsstatus, Schmerzen, Gesundheitszustand und für die patientenberichtete Krankheitsaktivität ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Filgotinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX.

In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX insgesamt zu Woche 52 keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 52 ausschließlich positive Effekte für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, denen keine Nachteile gegenüberstehen. Die positiven Effekte von Filgotinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Remission und der niedrigen Krankheitsaktivität bestätigen sich zwar weder in weiteren Morbiditätsendpunkten zur Symptomatik, noch in der Lebensqualität, werden insgesamt jedoch als bisher nicht erreichte, mehr als geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, als gering eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Mit der Studie FINCH1 liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte zur Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen als niedrig eingestuft. Innerhalb der Kategorie der Morbidität liegt bis auf die beiden Endpunkte zum Gelenkstatus für alle weiteren Morbiditätsendpunkte ein hohes Verzerrungspotential vor. Dies findet seine Begründung im hohen Anteil an Patienten, die wegen fehlender Werte oder aufgrund von Abbruch der Studienmedikation als Non-Responder gewertet wurden.

Darüber hinaus resultieren aus dem in der FINCH1-Studie gewählten Studiendesign Unsicherheiten für die Beurteilung des Zusatznutzens. Auch die für die Nutzenbewertung vorgelegten Ersetzungsstrategien sowie Sensitivitätsanalysen können die vorhandenen Unsicherheiten auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht mit hinreichender Sicherheit ausräumen. Dies ist insbesondere für den Morbiditätsendpunkt Remission der Fall, bei dem die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der Hauptanalyse nicht bestätigt haben.

Auch wurde für die vorliegende Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie FINCH1 der Nutzenbewertung zugrunde gelegt, obwohl nur eine Teilpopulation der Studie zulassungskonform den Vorgaben der Fachinformation entsprechend behandelt wurde. Dieser Aspekt schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse zusätzlich ein.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für

Filgotinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation c1:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

Begründung für Patientenpopulation c2:

Mit dem Dossier wurden für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorgelegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Jyseleca mit dem Wirkstoff Filgotinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.“

Für die Nutzenbewertung wurden sechs Patientengruppen unterschieden:

Patientengruppe a1)

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe a2)

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b1)

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, wurden vom G-BA als

zweckmäßige Vergleichstherapie bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b2)

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Vergleich von Filgotinib mit Adalimumab, jeweils in Kombination mit MTX, die Ergebnisse der direkt-vergleichenden Studie FINCH1 vor.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten in der Kategorie Morbidität für die Remission und die niedrige Krankheitsaktivität zu Woche 52 jeweils statistisch signifikante Vorteile für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX.

Für die Morbiditätsendpunkte zum Gelenkstatus liegen jeweils statistisch signifikante Effekte zugunsten von Filgotinib + MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. Für die Endpunkte Gesundheitszustand, körperlicher Funktionsstatus, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und Fatigue zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Filgotinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX.

In den Kategorien Lebensqualität sowie Nebenwirkungen lassen sich für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX zu Woche 52 jeweils keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 52 ausschließlich positive Effekte für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, denen keine Nachteile gegenüberstehen. Folglich wird für diese Patientengruppe für Filgotinib in Kombination mit MTX insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX abgeleitet.

Patientengruppe c1)

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine

Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe c2)

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 für Patientenpopulation a auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier unter Berücksichtigung aktueller Quellen zur Prävalenz stützen, während für die Patientenpopulationen b und c die Patientenzahlen aus den vorangegangenen Beschlüssen des G-BA im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis (zuletzt aus dem Jahr 2020⁵) berücksichtigt werden. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind.

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 Jyseleca (Wirkstoff: Filgotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jyseleca-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 Filgotinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistische Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster sowie zu dem Risiko für eine beeinträchtigte Spermatogenese. Die potenzielle Wirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser potentiellen Wirkungen ist nicht bekannt. Das potentielle Risiko einer verringerten Fertilität oder Infertilität sollte vor Behandlungsbeginn mit männlichen Patienten besprochen werden.

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

⁵ Beschluss vom 16. Juli 2020 zu Upadacitinib.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Filgotinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf. Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Leflunomid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sulfasalazin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Certolizumab pegol	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Abatacept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sarilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Tofacitinib	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Infliximab ⁶	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Methotrexat	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Adalimumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Certolizumab pegol	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Abatacept	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Tocilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Rituximab	1 x an Tag 1 und an Tag 15 eines mindestens 182-	2	1 - 2	2 - 4

⁶ Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	Tage langen Zyklus ⁷			
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sarilumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Tofacitinib	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Infliximab ⁶	kontinuierlich, alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

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 der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)⁸.

⁷ Die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen sollte 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Restkrankheitsaktivität vorhanden ist. Ansonsten sollte eine weitere Behandlung so lange hinausgezögert werden, bis die Krankheitsaktivität wieder ansteigt. Daraus ergeben sich maximal 2 Zyklen innerhalb eines Jahres.

⁸ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Filgotinib	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg
ggf. Methotrexat	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a					
Methotrexat	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Leflunomid	10 mg - 20 mg	10 mg - 20 mg	1 x 10 mg - 1 x 20 mg	365	365 x 10 mg - 365 x 20 mg
Sulfasalazin	1.000 mg - 1.500 mg	2.000 mg - 3.000 mg	4 x 500 mg - 6 x 500 mg	365	1.460 x 500 mg - 2.190 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b					
Monotherapien					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder				
	11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Kombinationstherapien mit Methotrexat					
Methotrexat	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Abatacept	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52,1	52,1 x 125 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder				
	11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
Infliximab	3 mg/kg KG (231 mg) - 7,5mg/kg KG (577,5 mg)	231 mg - 577,5 mg	3 x 100 mg - 6 x 100 mg	6,5	19,5 x 100 mg - 39 x 100 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c					
Monotherapien					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder				
	11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Kombinationstherapien mit Methotrexat					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Methotrexat	7,5 mg - 20 mg	7,5 mg - 20 mg	1 x 7,5 mg - 2 x 10 mg	52,1	52,1 x 7,5 mg - 104,2 x 10 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Abatacept	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	52,1	52,1 x 125 mg
Tocilizumab	162 mg	162 mg	1 x 162 mg	52,1	52,1 x 162 mg
Baricitinib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365	365 x 4 mg
Sarilumab	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
	oder				
	11 mg	11 mg	1 x 11 mg	365	365 x 11 mg
Rituximab	1.000 mg	1.000 mg	2 x 500 mg	2 - 4	4 - 8 x 500 mg
Infliximab	3 mg/kg KG (231 mg) -	231 mg -	3 x 100 mg -	6,5	19,5 x 100 mg -
	7,5mg/kg KG (577,5 mg)	577,5 mg	6 x 100 mg		39 x 100 mg
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Filgotinib	90 FTA	3.933,30 €	1,77 €	221,35 €	3.710,18 €
Methotrexat 7,5 mg ⁹	30 TAB	33,47 €	1,77 €	1,77 €	29,93 €

⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Methotrexat 10 mg ⁹	30 TAB	41,35 €	1,77 €	2,40 €	37,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abatacept 125 mg	12 ILO	4.622,58 €	1,77 €	260,72 €	4.360,09 €
Adalimumab 40 mg	6 ILO	2.804,66 €	1,77 €	156,90 €	2.645,99 €
Baricitinib 4 mg	98 FTA	4.078,46 €	1,77 €	229,65 €	3.847,04 €
Certolizumab pegol 200 mg	6 ILO	4.827,84 €	1,77 €	272,44 €	4.553,63 €
Etanercept 50 mg ⁹	12 ILO	4.231,41 €	1,77 €	340,54 €	3.889,10 €
Golimumab 50 mg	3 ILO	5.559,73 €	1,77 €	314,24 €	5.243,72 €
Infliximab 100 mg ⁹	5 PIK	3.490,29 €	1,77 €	280,08 €	3.208,44 €
Leflunomid 10 mg ⁹	100 FTA	179,90 €	1,77 €	13,36 €	164,77 €
Leflunomid 20 mg ⁹	100 FTA	280,35 €	1,77 €	21,30 €	257,28 €
Methotrexat 7,5 mg ⁹	30 TAB	33,47 €	1,77 €	1,77 €	29,93 €
Methotrexat 10 mg ⁹	30 TAB	41,35 €	1,77 €	2,40 €	37,18 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1.777,06 €	1,77 €	98,21 €	1.677,08 €
Sarilumab 200 mg	6 ILO	4.216,13 €	1,77 €	237,51 €	3.976,85 €
Sulfasalazin 500 mg ⁹	300 FMR	77,96 €	1,77 €	5,29 €	70,90 €
Tocilizumab 162 mg	12 ILO	5.478,40 €	1,77 €	309,60 €	5.167,03 €
Tofacitinib 11 mg	91 RET	3.134,61 €	1,77 €	0,00 €	3.132,84 €
Tofacitinib 5mg	182 FTA	3.134,61 €	1,77 €	0,00 €	3.132,84 €
Upadacitinib 15 mg	90 RET	3.714,25 €	1,77 €	0,00 €	3.712,48 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; RET = Retardtabletten; TAB = Tabletten; FMR = Filmtabletten magensaftresistent.					

Stand Lauer-Tab: 15. März 2021

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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b und c (Abatacept, Adalimumab, Baricitinib, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Sarilumab, Tocilizumab, Tofacitinib, Upadacitinib) 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. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Filgotinib ebenfalls erforderlich.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Rituximab oder Tofacitinib oder Upadacitinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Sarilumab und Tocilizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen nicht erforderlich, fallen jedoch bei der Anwendung von Filgotinib als zu bewertendes Arzneimittel regelhaft an. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁰. 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.

Insgesamt besteht für die Patientenpopulationen b und c hinsichtlich von Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sodass auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss für Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen verzichtet wird. Davon abweichend fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Filgotinib				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Filgotinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab Tofacitinib Upadacitinib	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)	1	58,00 €	58,00 €

¹⁰ „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
	(GOP 32670)			
Filgotinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab Tofacitinib Upadacitinib	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €
Filgotinib Abatacept Adalimumab Baricitinib Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Tofacitinib Upadacitinib	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹¹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹²	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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.

¹¹ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

¹² Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Das Plenum hat zuletzt mit dem Beschluss zu Upadacitinib in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie in der rheumatoiden Arthritis neu festgelegt.

Am 15. Oktober 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Filgotinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Oktober 2020 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 Filgotinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Februar 2021 statt.

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 7. April 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Plenum	16. Juli 2020	Letzte Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Februar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Februar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	3. März 2021 31. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5. Beschluss



Vom 15. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. April 2021 (BAnz AT 25.05.2021 B3), wie folgt zu ändern:

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

Filgotinib

Beschluss vom: 15. April 2021

In Kraft getreten am: 15. April 2021

BAnz AT 04.06.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. September 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.04.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹³ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie

¹³ 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Filgotinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Filgotinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Filgotinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Filgotinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁴

a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar		

¹⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-08), sofern nicht anders indiziert.

a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Kombination mit MTX

Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar		

b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Filgotinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen:		

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
 n.b.: nicht bewertbar

b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Filgotinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile in der Remission und bei der niedrigen Krankheitsaktivität.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie FINCH 1: RCT Filgotinib + Methotrexat (MTX) vs. Adalimumab + MTX (Datenschnitt zu Woche 52)

Mortalität

Studie FINCH1	Filgotinib + MTX	Adalimumab + MTX	Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
Endpunkt			

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt-mortalität	475	3 (0,6)	325	1 (0,3)	2,05 [0,21; 19,65]; 0,53

Morbidität

Studie FINCH1 Endpunkt	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
klinische Remission					
CDAI ≤ 2,8					
NRI	475	140 (29,5)	325	74 (22,8)	1,29 [1,02; 1,64]; 0,035 ^{a, b}
Sensitivitäts-analyse: NRI mit Varianz-korrektur	475	140 (29,5)	325	74 (22,8)	1,29 [0,99; 1,69]; 0,060 ^{c, d}
Sensitivitäts-analyse: ACA ^e	399	140 (35,1)	265	74 (27,9)	1,26 [0,99; 1,59]; 0,057 ^c
Sensitivitäts-analyse ICA-pc mit Varianz-korrektur ^f	475	--- (33,9)	325	--- (27,9)	1,22 [0,96; 1,54]; 0,107 ^{c, d}
SDAI ≤ 3,3					
NRI	475	141 (29,7)	325	78 (24,0)	1,24 [0,98; 1,56]; 0,074 ^{g, h}
boolesche Definition					
NRI	475	107 (22,5)	325	55 (16,9)	1,34 [1,00; 1,79]; 0,047 ^{g, h}
niedrige Krankheitsaktivität					

Studie FINCH1 Endpunkt	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
CDAI ≤ 10	475	318 (66,9)	325	199 (61,2)	1,09 [0,98; 1,21]; 0,11 ^{a, b}
SDAI ≤ 11	475	320 (67,4)	325	195 (60,0)	1,12 [1,01; 1,24]; 0,039 ^{g, h}
DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 (ergänzend dargestellt)	475	313 (65,9)	325	191 (58,8)	1,12 [1,00; 1,25]; 0,041 ^{g, h}
Schmerz (VAS)					
Verbesserung um ≥ 15 mm bzw. Punkte (entspricht 15 % der Skalen-spannweite)	475	329 (69,3)	325	217 (66,8)	1,03 [0,94; 1,14]; 0,48 ^{a, b}
patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)					
Verbesserung um ≥ 15 mm bzw. Punkte (entspricht 15 % der Skalen-spannweite)	475	348 (73,3)	325	223 (68,6)	1,06 [0,97; 1,16]; 0,22 ^{a, b}
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ¹⁵					
Verbesserung um ≥ 0,45 Punkte (entspricht 15 % der Skalen-spannweite)	475	305 (64,2)	325	183 (56,3)	1,12 [1,00; 1,25]; 0,054 ^{a, b}
Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte	475	348 (73,3)	325	222 (68,3)	1,07 [0,98; 1,17]; 0,11 ^{g, h}
Fatigue (FACIT-Fatigue) ¹⁵					

¹⁵ Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion werden hier beide Auswertungen abgebildet.

Studie FINCH1	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte (entspricht 15 % der Skalen-spannweite)	475	239 (50,3)	325	156 (48,0)	1,04 [0,90; 1,20]; 0,62 ^{a, b}
Verbesserung um ≥ 4 Punkte	475	300 (63,2)	325	191 (58,8)	1,07 [0,96; 1,20]; 0,22 ^{g, h}
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Verbesserung um ≥ 15 mm bzw. Punkte (entspricht 15 % der Skalen-spannweite)	475	254 (53,5)	325	167 (51,4)	1,02 [0,89; 1,17]; 0,75 ^{a, b}

Studie FINCH1	Filgotinib + MTX			Adalimumab + MTX			Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung zu Woche 52 MW (SD)	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung zu Woche 52 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^j
Gelenkstatus							
Druck- schmerzhafte Gelenke ^k	400	11 (5,2)	-10 (5,1)	265	11 (5,0)	-10 (4,7)	0 [-1; 0]; 0,013
geschwollene Gelenke ^k	400	15 (6,4)	-13 (6,0)	265	15 (6,3)	-12 (5,8)	-1 [-1; 0]; 0,014

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie FINCH 1	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{g, h}
SF-36 (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) ¹⁵					
körperlicher Summenscore	475	320 (67,4)	325	211 (64,9)	1,03 [0,93; 1,14]; 0,56 ^{g, h}
psychischer Summenscore	475	220 (46,3)	325	144 (44,3)	1,04 [0,89; 1,21]; 0,63 ^{g, h}

Nebenwirkungen

Studie FINCH1	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)	475	352 (74,1)	325	239 (73,5)	–
SUEs	475	35 (7,4)	325	22 (6,8)	1,09 [0,65; 1,82]; 0,75
Abbruch wegen UEs	475	26 (5,5)	325	18 (5,5)	0,99 [0,55; 1,77]; 0,97
Infektionen (SOC, UE)	475	206 (43,4)	325	129 (39,7)	1,09 [0,92; 1,29]; 0,30
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	475	13 (2,7)	325	10 (3,1)	0,89 [0,39; 2,00]; 0,78

- a. Effektschätzung basierend auf einem verallgemeinerten linearen Modell (GLM) mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren
- b. Ersetzungsstrategie NRI: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten bzw. nach Abbruch der Studienmedikation werden als Non-Responder bewertet
- c. eigene Berechnung des IQWiG, asymptotisch
- d. eigene Berechnung des IQWiG, Varianzschätzung gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in „Higgins JPT, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.“)
- e. Auswertung beruht ausschließlich auf vollständig beobachteten Patientinnen und Patienten
- f. In beiden Behandlungsgruppen werden die fehlenden Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt

- g. Effektschätzung basierend auf einem verallgemeinerten linearen Modell (GLM) mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren
- h. Fehlende Werte und Werte nach Abbruch der Studienmedikation werden mittels NRI ersetzt.
- i. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wert zu Woche 52; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- j. Effektschätzung basierend auf einer MMRM-Analyse mit Baselinewert, Behandlungsgruppe, und Visiten als kategorische Variable, Stratifizierungsfaktoren und Interaktion Behandlung*Visite als fester Effekt und Patienten als zufälliger Effekt
- k. basierend auf 28 Gelenken
- l. Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Filgotinib + MTX.

ACA: Available-Case-Analyse; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; GLM: generalisierte lineare Modelle; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ICA-pc: Imputed-Case-Analyse gemäß Risiko in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; min: Minuten; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus.

c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
 n.b.: nicht bewertbar

c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Kombination mit MTX

Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben (a1+a2)

ca. 14.150 – 39.350 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs

(bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist (b1+b2)

ca. 58.980 – 127.630 Patienten

- c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben (c1+c2)

ca. 16.600 – 26.860 Patienten

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 Jyseleca (Wirkstoff: Filgotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jyseleca-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 Filgotinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster sowie zu dem Risiko für eine beeinträchtigte Spermatogenese. Die potenzielle Wirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser potentiellen Wirkungen ist nicht bekannt. Das potentielle Risiko einer verringerten Fertilität oder Infertilität sollte vor Behandlungsbeginn mit männlichen Patienten besprochen werden.

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 vergleichsweise neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Filgotinib	15.046,84 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15.227,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Leflunomid	601,41 € – 939,07 €
Sulfasalazin	345,05 € – 517,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Filgotinib	15.046,84 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15.279,46 € – 15.356,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a2	
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Leflunomid	601,41 € – 939,07 €
Sulfasalazin	345,05 € – 517,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Filgotinib in Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Filgotinib	15.046,84 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15.153,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Abatacept	18.930,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19.088,44 € – 19.165,60 €
Adalimumab	11.510,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11.616,46 €
Adalimumab	11.510,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Gesamt	11.668,44 € – 11.745,60 €
Baricitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14.328,26 € 106,40 € 14.434,66 €
Baricitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14.328,26 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 14.486,64 € – 14.563,80 €
Certolizumab Pegol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.808,29 € 106,40 € 19.914,69 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.808,29 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 19.966,67 € – 20.043,83 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.885,18 € 106,40 € 16.991,58 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.885,18 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 17.043,56 € – 17.120,72 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.974,88 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 21.133,26 € – 21.210,42 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12.512,92 € – 25.025,83 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.671,30 € – 25.261,37 €
Sarilumab	17.299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17.299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17.351,28 € – 17.428,44 €
Tocilizumab	22.433,52 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22.433,52 € 51,98 € – 129,14 € 22.485,50 € – 22.562,66 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12.565,79 € 106,40 € 12.672,19 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12.565,79 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.724,17 € – 12.801,33 €
Upadacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	15.056,17 € 106,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Gesamt	15.162,57 €
Upadacitinib	15.056,17 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15.214,55 € – 15.291,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Filgotinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Filgotinib	15.046,84 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15.205,22 € – 15.282,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Abatacept	18.930,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19.088,44 € – 19.165,60 €
Adalimumab	11.510,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11.668,44 € – 11.745,60 €
Baricitinib	14.328,26 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14.486,64 € – 14.563,80 €
Certolizumab Pegol	19.808,29 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19.966,67 € – 20.043,83 €
Etanercept	16.885,18 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	17.043,56 € – 17.120,72 €
Golimumab	20.974,88 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	21.133,26 € – 21.210,42 €
Infliximab	12.512,92 € – 25.025,83 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Gesamt	12.671,30 € – 25.261,37 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17.299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17.351,28 € – 17.428,44 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22.433,52 € 51,98 € – 129,14 € 22.485,50 € – 22.562,66 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12.565,79 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.724,17 € – 12.801,33 €
Upadacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15.056,17 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 15.214,55 € – 15.291,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib als Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Filgotinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15.046,84 € 106,40 € 15.153,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c1	
Abatacept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	18.930,06 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 19.088,44 € – 19.165,60 €
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,06 € 106,40 € 11.616,46 €
Adalimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,06 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 11.668,44 € – 11.745,60 €
Baricitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14.328,26 € 106,40 € 14.434,66 €
Baricitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	14.328,26 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 14.486,64 € – 14.563,80 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Certolizumab Pegol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.808,29 € 106,40 € 19.914,69 €
Certolizumab Pegol Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.808,29 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 19.966,67 € – 20.043,83 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.885,18 € 106,40 € 16.991,58 €
Etanercept Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.885,18 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 17.043,56 € – 17.120,72 €
Golimumab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.974,88 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 21.133,26 € – 21.210,42 €
Infliximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12.512,92 € – 25.025,83 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.671,30 € – 25.261,37 €
Sarilumab	17.299,30 €
Sarilumab Methotrexat Gesamt	17.299,30 € 51,98 € – 129,14 € 17.351,28 € – 17.428,44 €
Tocilizumab	22.433,52 €
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22.433,52 € 51,98 € – 129,14 € 22.485,50 € – 22.562,66 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12.565,79 € 106,40 € 12.672,19 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12.565,79 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.724,17 € – 12.801,33 €
Upadacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15.056,17 € 106,40 € 15.162,57 €
Upadacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15.056,17 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 15.214,55 € – 15.291,71 €
Rituximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	6.708,32 € – 13.416,64 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Gesamt	6.866,70 € – 13.652,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Filgotinib	15.046,84 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15.205,22 € – 15.282,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c2	
Abatacept	18.930,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19.088,44 € – 19.165,60 €
Adalimumab	11.510,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11.668,44 € – 11.745,60 €
Baricitinib	14.328,26 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14.486,64 € – 14.563,80 €
Certolizumab Pegol	19.808,29 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19.966,67 € – 20.043,83 €
Etanercept	16.885,18 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	17.043,56 € – 17.120,72 €
Golimumab	20.974,88 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	21.133,26 € – 21.210,42 €
Infliximab	12.512,92 € – 25.025,83 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12.671,30 € – 25.261,37 €
Sarilumab	17.299,30 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Gesamt	17.351,28 € – 17.428,44 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tocilizumab Methotrexat Gesamt	22.433,52 € 51,98 € – 129,14 € 22.485,50 € – 22.562,66 €
Tofacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	12.565,79 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 12.724,17 € – 12.801,33 €
Upadacitinib Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	15.056,17 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 15.214,55 € – 15.291,71 €
Rituximab Methotrexat zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	6.708,32 € – 13.416,64 € 51,98 € – 129,14 € 106,40 € 6.866,70 € – 13.652,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 – 4	142 – 284,00 €
Infliximab			6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. April 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Filgotinib (Rheumatoide Arthritis)**

Vom 15. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. April 2021 (BAnz AT 25.05.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

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

Filgotinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. September 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. April 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat [MTX]) ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Filgotinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

¹ Ungünstige Prognosefaktoren:

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



- b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Filgotinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; gegebenenfalls als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Filgotinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; gegebenenfalls als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Kombination mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Filgotinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

- a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-08), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	Ø	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Kombination mit MTX

Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	Ø	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Filgotinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	Ø	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar



- b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Filgotinib in Kombination mit MTX

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile in der Remission und bei der niedrigen Krankheitsaktivität.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie FINCH 1: RCT Filgotinib + Methotrexat (MTX) vs. Adalimumab + MTX (Datenschnitt zu Woche 52)

Mortalität

Studie FINCH1 Endpunkt	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität	475	3 (0,6)	325	1 (0,3)	2,05 [0,21; 19,65]; 0,53

Morbidität

Studie FINCH1 Endpunkt	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	

klinische Remission

CDAI ≤ 2,8

NRI	475	140 (29,5)	325	74 (22,8)	1,29 [1,02; 1,64]; 0,035 ^{a, b}
Sensitivitätsanalyse: NRI mit Varianzkorrektur	475	140 (29,5)	325	74 (22,8)	1,29 [0,99; 1,69]; 0,060 ^{c, d}
Sensitivitätsanalyse: ACA ^e	399	140 (35,1)	265	74 (27,9)	1,26 [0,99; 1,59]; 0,057 ^c
Sensitivitätsanalyse ICA-pc mit Varianzkorrektur ^f	475	– (33,9)	325	– (27,9)	1,22 [0,96; 1,54]; 0,107 ^{c, d}

SDAI ≤ 3,3

NRI	475	141 (29,7)	325	78 (24,0)	1,24 [0,98; 1,56]; 0,074 ^{g, h}
-----	-----	------------	-----	-----------	---

boolesche Definition

NRI	475	107 (22,5)	325	55 (16,9)	1,34 [1,00; 1,79]; 0,047 ^{g, h}
-----	-----	------------	-----	-----------	---

niedrige Krankheitsaktivität

CDAI ≤ 10	475	318 (66,9)	325	199 (61,2)	1,09 [0,98; 1,21]; 0,11 ^{a, b}
-----------	-----	------------	-----	------------	--



Studie FINCH1 Endpunkt	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
SDAI ≤ 11	475	320 (67,4)	325	195 (60,0)	1,12 [1,01; 1,24]; 0,039 ^{a, h}		
DAS 28 (CRP) ≤ 3,2 (ergänzend dargestellt)	475	313 (65,9)	325	191 (58,8)	1,12 [1,00; 1,25]; 0,041 ^{a, h}		
Schmerz (VAS)							
Verbesserung um ≥ 15 mm bzw. Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)	475	329 (69,3)	325	217 (66,8)	1,03 [0,94; 1,14]; 0,48 ^{a, b}		
patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)							
Verbesserung um ≥ 15 mm bzw. Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)	475	348 (73,3)	325	223 (68,6)	1,06 [0,97; 1,16]; 0,22 ^{a, b}		
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ³							
Verbesserung um ≥ 0,45 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)	475	305 (64,2)	325	183 (56,3)	1,12 [1,00; 1,25]; 0,054 ^{a, b}		
Verbesserung um ≥ 0,22 Punkte	475	348 (73,3)	325	222 (68,3)	1,07 [0,98; 1,17]; 0,11 ^{a, h}		
Fatigue (FACIT-Fatigue) ³							
Verbesserung um ≥ 7,8 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)	475	239 (50,3)	325	156 (48,0)	1,04 [0,90; 1,20]; 0,62 ^{a, b}		
Verbesserung um ≥ 4 Punkte	475	300 (63,2)	325	191 (58,8)	1,07 [0,96; 1,20]; 0,22 ^{a, h}		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Verbesserung um ≥ 15 mm bzw. Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)	475	254 (53,5)	325	167 (51,4)	1,02 [0,89; 1,17]; 0,75 ^{a, b}		
Studie FINCH1 Endpunkt Skala	Filgotinib + MTX			Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD)	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^h
Gelenkstatus							
Druckschmerzhaftes Gelenke ^k	400	11 (5,2)	-10 (5,1)	265	11 (5,0)	-10 (4,7)	0 [-1; 0]; 0,013
geschwollene Gelenke ^k	400	15 (6,4)	-13 (6,0)	265	15 (6,3)	-12 (5,8)	-1 [-1; 0]; 0,014

³ Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion werden hier beide Auswertungen abgebildet.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie FINCH1 Endpunkt	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, h}
SF-36 (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) ³					
körperlicher Summenscore	475	320 (67,4)	325	211 (64,9)	1,03 [0,93; 1,14]; 0,56 ^{g, h}
psychischer Summenscore	475	220 (46,3)	325	144 (44,3)	1,04 [0,89; 1,21]; 0,63 ^{g, h}

Nebenwirkungen

Studie FINCH1 Endpunkt	Filgotinib + MTX		Adalimumab + MTX		Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)	475	352 (74,1)	325	239 (73,5)	–
SUEs	475	35 (7,4)	325	22 (6,8)	1,09 [0,65; 1,82]; 0,75
Abbruch wegen UEs	475	26 (5,5)	325	18 (5,5)	0,99 [0,55; 1,77]; 0,97
Infektionen (SOC, UE)	475	206 (43,4)	325	129 (39,7)	1,09 [0,92; 1,29]; 0,30
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)	475	13 (2,7)	325	10 (3,1)	0,89 [0,39; 2,00]; 0,78

- a Effektschätzung basierend auf einem verallgemeinerten linearen Modell (GLM) mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren
- b Ersetzungsstrategie NRI: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten bzw. nach Abbruch der Studienmedikation werden als Non-Responder bewertet
- c Eigene Berechnung des IQWiG, asymptotisch
- d Eigene Berechnung des IQWiG, Varianzschätzung gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in „Higgins JPT, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.“)
- e Auswertung beruht ausschließlich auf vollständig beobachteten Patientinnen und Patienten
- f In beiden Behandlungsgruppen werden die fehlenden Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt.
- g Effektschätzung basierend auf einem verallgemeinerten linearen Modell (GLM) mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren
- h Fehlende Werte und Werte nach Abbruch der Studienmedikation werden mittels NRI ersetzt.
- i Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wert zu Woche 52; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- j Effektschätzung basierend auf einer MMRM-Analyse mit Baselinewert, Behandlungsgruppe, und Visiten als kategorische Variable, Stratifizierungsfaktoren und Interaktion Behandlung*Visite als fester Effekt und Patienten als zufälliger Effekt
- k Basierend auf 28 Gelenken
- l Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Filgotinib + MTX.

ACA: Available-Case-Analyse; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; GLM: generalisierte lineare Modelle; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ICA-pc: Imputed-Case-Analyse gemäß Risiko in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; min: Minuten; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus.



- c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Monotherapie

Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	Ø	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

- c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Kombination mit MTX

Keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Morbidität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	Ø	Keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben (a1 + a2)
ca. 14 150 bis 39 350 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist (b1 + b2)
ca. 58 980 bis 127 630 Patienten
- c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (c1 + c2)
16 600 bis 26 860 Patienten



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 Jyseleca (Wirkstoff: Filgotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jyseleca-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 Filgotinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich TB und Herpes Zoster sowie zu dem Risiko für eine beeinträchtigte Spermatogenese. Die potentielle Wirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser potentiellen Wirkungen ist nicht bekannt. Das potentielle Risiko einer verringerten Fertilität oder Infertilität sollte vor Behandlungsbeginn mit männlichen Patienten besprochen werden.

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 vergleichsweise neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Filgotinib	15 046,84 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15 227,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1	
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Leflunomid	601,41 € – 939,07 €
Sulfasalazin	345,05 € – 517,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

- a2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Filgotinib	15 046,84 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15 279,46 € – 15 356,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a2	
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Leflunomid	601,41 € – 939,07 €
Sulfasalazin	345,05 € – 517,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)



- b1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Filgotinib in Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Filgotinib	15 046,84 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 153,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Abatacept	18 930,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 088,44 € – 19 165,60 €
Adalimumab	11 510,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 616,46 €
Adalimumab	11 510,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 668,44 € – 11 745,60 €
Baricitinib	14 328,26 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 434,66 €
Baricitinib	14 328,26 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 486,64 € – 14 563,80 €
Certolizumab Pegol	19 808,29 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 914,69 €
Certolizumab Pegol	19 808,29 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 966,67 € – 20 043,83 €
Etanercept	16 885,18 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	16 991,58 €
Etanercept	16 885,18 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	17 043,56 € – 17 120,72 €
Golimumab	20 974,88 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	21 133,26 € – 21 210,42 €
Infliximab	12 512,92 € – 25 025,83 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 671,30 € – 25 261,37 €
Sarilumab	17 299,30 €
Sarilumab	17 299,30 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Gesamt	17 351,28 € – 17 428,44 €
Tocilizumab	22 433,52 €
Tocilizumab	22 433,52 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Gesamt	22 485,50 € – 22 562,66 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tofacitinib	12 565,79 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 672,19 €
Tofacitinib	12 565,79 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 724,17 € – 12 801,33 €
Upadacitinib	15 056,17 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 162,57 €
Upadacitinib	15 056,17 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 214,55 € – 15 291,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

- b2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist; Filgotinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Filgotinib	15 046,84 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 205,22 € – 15 282,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Abatacept	18 930,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 088,44 € – 19 165,60 €
Adalimumab	11 510,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 668,44 € – 11 745,60 €
Baricitinib	14 328,26 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 486,64 € – 14 563,80 €
Certolizumab Pegol	19 808,29 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 966,67 € – 20 043,83 €
Etanercept	16 885,18 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	17 043,56 € – 17 120,72 €
Golimumab	20 974,88 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	21 133,26 € – 21 210,42 €
Infliximab	12 512,92 € – 25 025,83 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 671,30 € – 25 261,37 €
Sarilumab	17 299,30 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Gesamt	17 351,28 € – 17 428,44 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tocilizumab	22 433,52 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Gesamt	22 485,50 € – 22 562,66 €
Tofacitinib	12 565,79 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 724,17 € – 12 801,33 €
Upadacitinib	15 056,17 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 214,55 € – 15 291,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

- c1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib als Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Filgotinib	15 046,84 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 153,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c1	
Abatacept	18 930,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 088,44 € – 19 165,60 €
Adalimumab	11 510,06 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 616,46 €
Adalimumab	11 510,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 668,44 € – 11 745,60 €
Baricitinib	14 328,26 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 434,66 €
Baricitinib	14 328,26 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 486,64 € – 14 563,80 €
Certolizumab Pegol	19 808,29 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 914,69 €
Certolizumab Pegol	19 808,29 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 966,67 € – 20 043,83 €
Etanercept	16 885,18 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	16 991,58 €
Etanercept	16 885,18 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	17 043,56 € – 17 120,72 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Golimumab	20 974,88 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	21 133,26 € – 21 210,42 €
Infliximab	12 512,92 € – 25 025,83 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 671,30 € – 25 261,37 €
Sarilumab	17 299,30 €
Sarilumab	17 299,30 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Gesamt	17 351,28 € – 17 428,44 €
Tocilizumab	22 433,52 €
Tocilizumab	22 433,52 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Gesamt	22 485,50 € – 22 562,66 €
Tofacitinib	12 565,79 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 672,19 €
Tofacitinib	12 565,79 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 724,17 € – 12 801,33 €
Upadacitinib	15 056,17 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 162,57 €
Upadacitinib	15 056,17 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 214,55 € – 15 291,71 €
Rituximab	6 708,32 € – 13 416,64 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	6 866,70 € – 13 652,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

- c2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben; Filgotinib in Kombination mit MTX

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Filgotinib	15 046,84 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 205,22 € – 15 282,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c2	
Abatacept	18 930,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 088,44 € – 19 165,60 €
Adalimumab	11 510,06 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	11 668,44 € – 11 745,60 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Baricitinib	14 328,26 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	14 486,64 € – 14 563,80 €
Certolizumab Pegol	19 808,29 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	19 966,67 € – 20 043,83 €
Etanercept	16 885,18 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	17 043,56 € – 17 120,72 €
Golimumab	20 974,88 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	21 133,26 € – 21 210,42 €
Infliximab	12 512,92 € – 25 025,83 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 671,30 € – 25 261,37 €
Sarilumab	17 299,30 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Gesamt	17 351,28 € – 17 428,44 €
Tocilizumab	22 433,52 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
Gesamt	22 485,50 € – 22 562,66 €
Tofacitinib	12 565,79 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	12 724,17 € – 12 801,33 €
Upadacitinib	15 056,17 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	15 214,55 € – 15 291,71 €
Rituximab	6 708,32 € – 13 416,64 €
Methotrexat	51,98 € – 129,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Gesamt	6 866,70 € – 13 652,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 – 4	142 – 284,00 €
Infliximab			6,5	461,50 €



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. April 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Oktober 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Filgotinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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 Patientengruppen"

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 Ärztesellschaften 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Filgotinib (Rheumatoide Arthritis)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Filgotinib
- **Handelsname:** Jyseleca
- **Therapeutisches Gebiet:** Rheumatoide Arthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-10-15-D-590)

Modul 1

(PDF 197,63 kB)

Modul 2

(PDF 75,09 kB)

Modul 3

(PDF 719,55 kB)

Modul 4

(PDF 4,10 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,33 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Filgotinib (Jyseleca®)

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend

angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/601/> 15.01.2021 - Seite 1 von 3

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

b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist

- bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder **Infliximab** oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)

c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben

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

Stand der Information: Juli 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.01.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 671,35 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.02.2021
 - Mündliche Anhörung: 22.02.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.02.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,50 kB)

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 Ärztesellschaften 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 **05.02.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Filgotinib - 2020-10-15-D-590*). 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 beigelegt 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 22.02.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.02.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.02.2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	05.02.2021
Janssen-Cilag GmbH	22.01.2021
Novartis Pharma GmbH	28.01.2021
Lilly Deutschland GmbH	03.02.2021
Roche Pharma AG	03.02.2021
UCB Pharma GmbH	04.02.2021
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.02.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	05.02.2021
Galapagos Biopharma Germany GmbH	05.02.2021
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	05.02.2021
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	05.02.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	05.02.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	05.02.2021

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
Gilead Sciences GmbH						
Kandlbinder, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Orzechowski, Hr. PD Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pocker, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prasad, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Janssen-Cilag GmbH						
Mielke, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Finkes, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Veit, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Maurer, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Süss, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Bayer, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Luig, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
UCB Pharma GmbH						
Kumke, Hr. Dr. rer. nat. habil	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Nau, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Hohmann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Popfinger, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Götz, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Leitwein, Frau	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Batra, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gurrath, Fr. Dr. rer. nat.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Bahr, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Posnanski, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.						
Krüger, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Niebling, Hr. Prof. Dr.	ja	nein	ja	ja	nein	ja
Wille, Hr. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	05.02.2021
Stellungnahme zu	Filgotinib (Jyseleca®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Erreichen einer möglichst raschen und anhaltenden klinischen Remission (oder niedrigen Krankheitsaktivität) ist das Behandlungsziel für alle Patienten mit rheumatoider Arthritis [1, 2]. Trotz der Fortschritte in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis gibt es Patienten, die diese Therapieziele nicht erreichen. Sie sprechen nicht oder nicht dauerhaft auf die Behandlung an oder vertragen die Behandlung nicht. Bei Patienten, die das Behandlungsziel nicht erreichen, muss die Behandlung eskaliert und in der Regel die Therapie gewechselt werden – zu einer Behandlung mit einem anderen Wirkmechanismus, ggf. auch innerhalb derselben Substanzklasse [2]. Daher besteht ein Bedarf an neuen therapeutischen Alternativen, die eine erhebliche Wirksamkeit – einschließlich der Wirkung auf die Krankheitsaktivität und des Schutzes vor einem Fortschreiten der Gelenkschädigung – mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil bieten. Filgotinib (Jyseleca®) adressiert diesen therapeutischen Bedarf: Filgotinib ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Filgotinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden [3].	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Filgotinib einmal täglich wurde in drei Phase-III-Studien (FINCH 1, FINCH 2 und FINCH 3) beurteilt [4-6]. In der für die Nutzenbewertung relevanten FINCH 1-Studie zeigte Filgotinib, bei Patienten, die unzureichend auf MTX angesprochen hatten, einen therapeutischen Vorteil gegenüber dem Therapiestandard Adalimumab. Der Vorteil bestand insbesondere im Hinblick auf die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität, (Low Disease Activity, LDA) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCL] ≥ 60 ml/min). Dieser Vorteil zeigte sich in den 52-Wochen-Daten. Bis Woche 52 wurden zudem keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu Woche 24 beobachtet. Auch in den anderen Phase-III-Studien (FINCH 2 und FINCH 3), die nicht Teil dieser Nutzenbewertung sind, erwies sich Filgotinib als wirksam und verträglich. In allen Phase-III-Studien erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Filgotinib (200 mg) plus MTX oder einem anderen csDMARD behandelten Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität und/oder Remission (DAS28[CRP] $\leq 3,2$ und DAS28[CRP] $< 2,6$) in den Wochen 12 und 24 im Vergleich zu Patienten mit Placebo- oder MTX-Behandlung [3]. In einer offenen Phase-II-Langzeitfortsetzungsstudie (DARWIN 3) wurde ein anhaltendes und dauerhaftes Ansprechen beobachtet, wobei das ACR20/50/70-Ansprechen bei Patienten, die Filgotinib 200 mg als Monotherapie oder mit MTX-Basistherapie	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erhielten, über den gesamten Beobachtungszeitraum (bis zu 3 Jahre) aufrechterhalten wurde [3]. In der für die Nutzenbewertung relevanten Population (Fragestellung 2 der Nutzenbewertung) - <i>bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs), angezeigt ist</i> - wird auf Basis der FINCH 1-Studie vom IQWiG ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX abgeleitet.¹⁶ Die vom IQWiG beschriebenen Limitationen der Studie FINCH 1 im Studienarm Filgotinib 200 mg + MTX haben keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse, was aus ergänzenden Analysen, die in Adressierung der Kritikpunkte des IQWiG durchgeführt wurden, ableitbar ist (s. detaillierte Stellungnahme). Demnach können die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die vom IQWiG definierte Zielpopulation übertragen werden. Die Aussagesicherheit ist hoch, die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen somit gerechtfertigt. Insgesamt ist Filgotinib eine wirksame und verträgliche Therapieoption mit konsistenten und positiven Behandlungseffekten, die sich in den ergänzenden Analysen bestätigen. In der FINCH 1-Studie erreichen mit Filgotinib in Kombination mit MTX signifikant mehr Patienten ihr	

¹⁶ Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. leichter Nierenfunktionsstörung (CrCL ≥ 60 ml/min).

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieziel. Dies ist sowohl für die aktuelle körperliche Gesundheit der Patienten von Bedeutung als auch langfristig, da hierdurch Gelenkschäden vermieden werden [7].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
S. 22	Limitationen der Studie FINCH 1 <u>Anmerkung:</u> „Für einen insgesamt unbekannten Anteil an Patientinnen und Patienten erfolgte die Behandlung im Studienarm Filgotinib 200 mg + MTX nicht zulassungskonform.“ Das IQWiG nennt hierfür drei Kriterien: Die Begleitbehandlung mit den csDMARDs Hydroxychloroquin oder Chloroquin, Alter ≥ 75 Jahre und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung.	Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Studienarme Adalimumab + MTX und Filgotinib 200 mg + MTX relevant, da es sich hierbei um die zugelassene Dosierung für Filgotinib handelt. Davon ausgenommen ist die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung, für die eine Dosierung von 100 mg Filgotinib zugelassen wurde. Letztere ist entsprechend der Angaben der Fachinformation für Patienten > 75 Jahre ebenfalls als Anfangsdosis vorgesehen. Somit erfolgte für einen Teil der Studienpopulation keine zulassungskonforme Dosierung von Filgotinib. Darüber hinaus erfolgte in der Studie zum Teil eine Kombination von Filgotinib mit MTX und gleichzeitig weiteren csDMARDs. Ungeachtet dessen wird der Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie FINCH1 zugrunde gelegt.
S. 34	„Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich auf Basis des CDAI ≤ 10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ <u>Position Gilead Sciences:</u> Der Anteil der Patienten, die der vom IQWiG definierten Zielpopulation entsprechen, beträgt im Filgotinib 200 mg-Arm 80,4% und im Adalimumab-Arm 82,5%. Für die vom IQWiG definierte Zielpopulation wurden Analysen durchgeführt und werden im Rahmen der Stellungnahme eingereicht	Im Dossier wurden Auswertungen zu Woche 12, Woche 24 und Woche 52 vorgelegt. Zu Woche 52 wurden noch 83,8 % der Patienten mit Filgotinib 200 mg + MTX bzw. 81,8 % mit Adalimumab + MTX behandelt, so dass der vorliegenden Nutzenbewertung die finale Analyse zu Woche 52 zugrunde gelegt wird.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[8]. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse wird im Folgenden dargestellt. Zunächst wird zu den vom IQWiG vorgenommenen Einschränkungen Stellung genommen. <i>Begleitbehandlung mit den csDMARDs Hydroxychloroquin oder Chloroquin:</i> In der Studie FINCH 1 erhielten 13,5% der Patienten im Filgotinib 200 mg-Arm und 12,0% der Patienten im Adalimumab-Arm eine Begleitbehandlung mit Hydroxychloroquin oder Chloroquin [9]. Da nur ein kleiner Anteil der Patienten als Begleitmedikation Hydroxychloroquin oder Chloroquin erhielt, der Gebrauch von Hydroxychloroquin oder Chloroquin zwischen den Behandlungsgruppen nahezu gleich verteilt war und Hydroxychloroquin oder Chloroquin einen bekanntermaßen eher schwachen Effekt auf die rheumatoide Arthritis haben [10], ist davon auszugehen, dass sich durch die (nicht zulassungskonforme) Begleitmedikation mit Hydroxychloroquin oder Chloroquin kein relevanter Einfluss auf die Behandlungseffekte ergibt. Auch die aktuellen deutschen Leitlinienempfehlungen sehen für Hydroxychloroquin oder Chloroquin keine zu den anderen csDMARDs vergleichbare Wirksamkeit. Die S2e-Leitlinie bezeichnet die Wirkstoffe Hydroxychloroquin und Chloroquin nicht als gleichwertige Alternative und empfiehlt lediglich Sulfasalazin und Leflunomid als	Die Patienten mussten vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation seit ≥ 12 Wochen eine kontinuierliche Behandlung mit MTX erhalten haben, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation in einer stabilen Dosierung verabreicht wurde. Diese Dosierung wurde als Begleitbehandlung während der Studie fortgeführt. Zu prädefinierten Zeitpunkten erfolgten zudem Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Zu Woche 14 sollten Patienten mit $< 20\%$ Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Behandlungsbeginn die Studienbehandlung abbrechen. Sie wurden nach lokalem Behandlungsstandard und der Entscheidung des Prüfarztes weiterbehandelt und die Studienvisiten und Untersuchungen sollten gemäß Protokoll bis zum Studienende weitergeführt werden. Dieselben Maßnahmen galten für Patienten, die ab Woche 30 an zwei aufeinanderfolgenden Visiten $< 20\%$ Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Behandlungsbeginn erreichten. Es liegen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alternativen zu MTX in der Behandlung mit csDMARDs. Nur in Ausnahmefällen könnten Hydroxychloroquin oder Chloroquin verwendet werden, beispielsweise wenn ein kardioprotektiver Effekt erforderlich ist [7]. <i>Alter ≥75 Jahre:</i> In der Studie FINCH 1 waren 2,7% der Patienten im Filgotinib 200 mg-Arm und 4,3% der Patienten im Adalimumab-Arm 75 Jahre oder älter [11]. Der Anteil der nicht zulassungskonform behandelten Patienten liegt jeweils in dem Bereich, den auch das IQWiG auf Basis der bisher vorliegenden Daten abgeschätzt hatte (<5%). Daher ist davon auszugehen, dass sich kein relevanter Einfluss auf die Behandlungseffekte ergibt. Die Empfehlung in der Fachinformation von Filgotinib, eine Anfangsdosis von 100 mg Dosis für ≥75-Jährige zu verwenden, resultiert aus der begrenzten klinischen Erfahrung mit Filgotinib bei ≥75-Jährigen und der Nutzen-Risiko-Bewertung von Filgotinib, die im EPAR beschrieben ist [10]. Da, wie im EPAR ausgeführt ist, sowohl die 100 mg- als auch die 200 mg-Dosis von Filgotinib nachweislich wirksam sind, wird der Nutzen einer Empfehlung der 200 mg-Dosis für alle älteren Patienten als nicht risikoüberwiegend angesehen [10]. Die in der Fachinformation verwendete Empfehlung für die 100 mg-Dosis von Filgotinib als	keine Informationen dazu vor, mit welcher Therapie die Patienten nach Abbruch der Studienmedikation weiterbehandelt wurden. Dieser Einwand wird zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung auf S. 82 verwiesen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anfangsdosis für ≥75-Jährige resultierte erst aus dem Zulassungsverfahren und konnte daher noch nicht bei Durchführung der FINCH 1-Studie berücksichtigt werden. Daher wurden die ≥75-Jährigen, wie das IQWiG richtig anmerkt, „nicht zulassungskonform“ behandelt. In der Praxis ist aber davon auszugehen, dass sich die Behandler an den Empfehlungen der Fachinformation orientieren werden. <i>Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung:</i> In der Studie FINCH 1 hatten 5,5% der Patienten im Filgotinib 200 mg-Arm und 3,7% der Patienten im Adalimumab-Arm eine eingeschränkte Nierenfunktion [12]. Aufgrund des niedrigen Anteils von Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion in der FINCH 1-Studie (5,5% im Filgotinib 200 mg-Arm und 3,7% im Adalimumab-Arm) ist davon auszugehen, dass sich kein relevanter Einfluss auf die Behandlungseffekte ergibt. Der niedrige Anteil von nicht zulassungskonform behandelten Patienten sowie die Behandlungseffekte, die in der ergänzenden Analyse der FINCH 1-Studie gezeigt werden, stützen die Argumentation von Gilead und des IQWiG, dass auf Basis dieser Studie Aussagen zum Zusatznutzen für Filgotinib ableitbar sind.	Auch dieser Einwand wird zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung auf S. 82 verwiesen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse für Patienten, der vom IQWiG definierten Zielpopulation • ohne Begleitmedikation mit (Hydroxy-)Chloroquin • unter 75 Jahren • ohne mittlere bis schwere Nierenfunktionsstörung Die demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale sind auch in der vom IQWiG definierten Zielpopulation zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar [8].	Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Studienarme Adalimumab + MTX und Filgotinib 200 mg + MTX relevant, da es sich hierbei um die zugelassene Dosierung für Filgotinib handelt. Davon ausgenommen ist die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung, für die eine Dosierung von 100 mg Filgotinib zugelassen wurde. Letztere ist entsprechend der Angaben der Fachinformation für Patienten > 75 Jahre ebenfalls als Anfangsdosis vorgesehen. Somit erfolgte für einen Teil der Studienpopulation keine zulassungskonforme Dosierung von Filgotinib. Darüber hinaus erfolgte in der Studie zum Teil eine Kombination von Filgotinib mit MTX und gleichzeitig weiteren csDMARDs. Ungeachtet dessen wird der Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie FINCH1 zugrunde gelegt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	Tabelle 1: Ergebnisse für Morbidität – Erreichen des Therapieziels zu Woche 52 (Responderanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINCH 1, vom IQWiG definierte Zielpopulation) <table><tr><th>Endpunkte</th><th>Filgotinib (N=382) n (%)</th><th>Adalimumab (N=268) n (%)</th><th>Behandlungseffekt RR [95%-KI]; p-Wert</th></tr><tr><td colspan="4">Remission</td></tr><tr><td>CDAI ≤2,8</td><td>118 (30,9)</td><td>63 (23,5)</td><td>1,31 [1,01; 1,70]; 0,041</td></tr><tr><td>SDAI ≤3,3</td><td>119 (31,2)</td><td>67 (25,0)</td><td>1,25 [0,97; 1,60]; 0,087</td></tr><tr><td>Boolesche Remission</td><td>89 (23,3)</td><td>47 (17,5)</td><td>1,34 [0,98; 1,83]; 0,069</td></tr><tr><td colspan="4">Niedrige Krankheitsaktivität</td></tr><tr><td>CDAI ≤10</td><td>267 (69,9)</td><td>165 (61,6)</td><td>1,13 [1,01; 1,26]; 0,039</td></tr><tr><td>SDAI ≤11</td><td>269 (70,4)</td><td>160 (59,7)</td><td>1,17 [1,04; 1,32]; 0,007</td></tr><tr><td>DAS28 (CRP) ≤3,2</td><td>266 (69,6)</td><td>156 (58,2)</td><td>1,19 [1,06; 1,34]; 0,004</td></tr><tr><td colspan="4">Quelle: [8]</td></tr></table>	Endpunkte	Filgotinib (N=382) n (%)	Adalimumab (N=268) n (%)	Behandlungseffekt RR [95%-KI]; p-Wert	Remission				CDAI ≤2,8	118 (30,9)	63 (23,5)	1,31 [1,01; 1,70]; 0,041	SDAI ≤3,3	119 (31,2)	67 (25,0)	1,25 [0,97; 1,60]; 0,087	Boolesche Remission	89 (23,3)	47 (17,5)	1,34 [0,98; 1,83]; 0,069	Niedrige Krankheitsaktivität				CDAI ≤10	267 (69,9)	165 (61,6)	1,13 [1,01; 1,26]; 0,039	SDAI ≤11	269 (70,4)	160 (59,7)	1,17 [1,04; 1,32]; 0,007	DAS28 (CRP) ≤3,2	266 (69,6)	156 (58,2)	1,19 [1,06; 1,34]; 0,004	Quelle: [8]				
Endpunkte	Filgotinib (N=382) n (%)	Adalimumab (N=268) n (%)	Behandlungseffekt RR [95%-KI]; p-Wert																																							
Remission																																										
CDAI ≤2,8	118 (30,9)	63 (23,5)	1,31 [1,01; 1,70]; 0,041																																							
SDAI ≤3,3	119 (31,2)	67 (25,0)	1,25 [0,97; 1,60]; 0,087																																							
Boolesche Remission	89 (23,3)	47 (17,5)	1,34 [0,98; 1,83]; 0,069																																							
Niedrige Krankheitsaktivität																																										
CDAI ≤10	267 (69,9)	165 (61,6)	1,13 [1,01; 1,26]; 0,039																																							
SDAI ≤11	269 (70,4)	160 (59,7)	1,17 [1,04; 1,32]; 0,007																																							
DAS28 (CRP) ≤3,2	266 (69,6)	156 (58,2)	1,19 [1,06; 1,34]; 0,004																																							
Quelle: [8]																																										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	CDAI: Clinical Disease Activity Index; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; Auch für die vom IQWiG definierte Zielpopulation zeigen sich - analog zur gesamten Studienpopulation - bei Remission und niedriger Krankheitsaktivität durchweg positive und konsistente Ergebnisse der Behandlung mit Filgotinib (vgl. Tabelle 1). Sowohl für Remission als auch niedrige Krankheitsaktivität (gemessen mit dem CDAI) zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile der Behandlung mit Filgotinib. Die Ergebnisse des SDAI, der booleschen Remission und des DAS28 (CRP) stützen diese positiven Ergebnisse. Die zugehörigen Subgruppenanalysen zeigen keine Effektmodifikationen [8]. Daher wird sowohl für Remission als auch niedrige Krankheitsaktivität ein Zusatznutzen von geringem Ausmaß abgeleitet. Für weitere Endpunkte zur Wirksamkeit zeigten sich in der Studienpopulation keine relevanten Behandlungseffekte [12]. Aufgrund der Pandemie-bedingten Einschränkungen bei der zuständigen Abteilung für Biostatistik in der amerikanischen Firmenzentrale und der Kürze der Zeit konnten für diese Endpunkte bis zur Einreichung der Stellungnahme keine Analysen erstellt	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	werden. Bis zur mündlichen Anhörung werden diese jedoch vorliegen und können bei Bedarf nachgereicht werden. Tabelle 2: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINCH 1 vom IQWiG definierte Zielpopulation) <table><tr><th>Endpunkte</th><th>Filgotinib (N=382) n (%)</th><th>Adalimumab (N=268) n (%)</th><th>Behandlungseffekt RR [95%-KI]; p-Wert^a</th></tr><tr><td>UE</td><td>275 (72,0)</td><td>189 (70,5)</td><td>1,02 [0,92; 1,13]; 0,685</td></tr><tr><td>SUE</td><td>25 (6,5)</td><td>17 (6,3)</td><td>1,03 [0,57; 1,87]; 0,918</td></tr><tr><td>UE vom Grad ≥3</td><td>44 (11,5)</td><td>22 (8,2)</td><td>1,40 [0,86; 2,28]; 0,173</td></tr><tr><td>UE, die zum Therapieabbruch führten</td><td>17 (4,5)</td><td>13 (4,9)</td><td>0,92 [0,45; 1,86]; 0,811</td></tr><tr><td>UE, die zum Tod führten^b</td><td>2 (0,5)</td><td>0 (0,0)</td><td>3,51 [0,17; 72,81]; 0,417</td></tr></table>	Endpunkte	Filgotinib (N=382) n (%)	Adalimumab (N=268) n (%)	Behandlungseffekt RR [95%-KI]; p-Wert ^a	UE	275 (72,0)	189 (70,5)	1,02 [0,92; 1,13]; 0,685	SUE	25 (6,5)	17 (6,3)	1,03 [0,57; 1,87]; 0,918	UE vom Grad ≥3	44 (11,5)	22 (8,2)	1,40 [0,86; 2,28]; 0,173	UE, die zum Therapieabbruch führten	17 (4,5)	13 (4,9)	0,92 [0,45; 1,86]; 0,811	UE, die zum Tod führten ^b	2 (0,5)	0 (0,0)	3,51 [0,17; 72,81]; 0,417	
Endpunkte	Filgotinib (N=382) n (%)	Adalimumab (N=268) n (%)	Behandlungseffekt RR [95%-KI]; p-Wert ^a																							
UE	275 (72,0)	189 (70,5)	1,02 [0,92; 1,13]; 0,685																							
SUE	25 (6,5)	17 (6,3)	1,03 [0,57; 1,87]; 0,918																							
UE vom Grad ≥3	44 (11,5)	22 (8,2)	1,40 [0,86; 2,28]; 0,173																							
UE, die zum Therapieabbruch führten	17 (4,5)	13 (4,9)	0,92 [0,45; 1,86]; 0,811																							
UE, die zum Tod führten ^b	2 (0,5)	0 (0,0)	3,51 [0,17; 72,81]; 0,417																							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Quelle: [8] a: unstratifizierte Analysen b: Patienten der Zielpopulation mittels der Listings des CSR identifiziert RR: relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (vgl. Tabelle 2) zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Daher kann hierfür analog zur gesamten Studienpopulation kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Analysen zu unerwünschten Ereignissen nach SOC/PT werden ebenfalls bis zur mündlichen Anhörung vorliegen und können bei Bedarf nachgereicht werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die vom IQWiG beschriebenen Limitationen der Studie FINCH 1 haben keinen relevanten Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können auf die vom IQWiG definierte Zielpopulation übertragen werden. Für die vom IQWiG definierte Zielpopulation zeigt sich sowohl bei Remission als auch bei niedriger Krankheitsaktivität ein Zusatznutzen von Filgotinib. Die Aussagesicherheit ist hoch; die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen somit gerechtfertigt.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30	Verzerrungspotential der Endpunkte zur Remission aufgrund des Anteils imputierter Werte <u>Anmerkung:</u> „Für die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten, abgesehen von den beiden oben genannten Endpunkten zu den Gelenken, wird das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pU als hoch eingestuft. Grund dafür ist ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die wegen fehlender Werte oder aufgrund von Abbruch der Studienmedikation als Non-Responder (>10% in beiden Studienarmen) gewertet wurden“ <u>Position Gilead Sciences:</u> Gemäß dem statistischen Analyseplan wurden fehlende Werte und Werte von Patienten, die die Studienmedikation abbrachen als Non-Responder imputiert. Die Non-Responder-Imputation (NRI) ist eine gängige und akzeptierte Methode zur Imputation fehlender Werte. Auch in früheren Nutzenbewertungen in der rheumatoiden Arthritis wurde NRI verwendet [13-15]. Der Anteil an Patienten, die in der Studie FINCH 1 die Studienmedikation bis Studienende abbrechen, liegt in der Studie FINCH 1 mit 16,2% im Filgotinib 200 mg-Arm bzw. 18,2% im Adalimumab-Arm auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau. In der Studie RA-BEAM zu Baricitinib brachen bis Woche 52 16,6% der Patienten im Baricitinib-Arm und 25,9% der Patienten im	<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Mit der Studie FINCH1 liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte zur Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen als niedrig eingestuft. Innerhalb der Kategorie der Morbidität liegt bis auf die beiden Endpunkte zum Gelenkstatus für alle weiteren Morbiditätsendpunkte ein hohes Verzerrungspotential vor. Dies findet seine Begründung im hohen Anteil an Patienten, die wegen fehlender Werte oder aufgrund von Abbruch der Studienmedikation als Non-Responder gewertet wurden. Darüber hinaus resultieren aus dem in der FINCH1-Studie gewählten Studiendesign Unsicherheiten für die Beurteilung des Zusatznutzens. Auch die für die Nutzenbewertung vorgelegten Ersetzungsstrategien sowie Sensitivitätsanalysen können die vorhandenen Unsicherheiten auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht mit hinreichender Sicherheit ausräumen. Dies ist insbesondere für den Morbiditätsendpunkt Remission der Fall, bei dem die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der Hauptanalyse nicht bestätigt haben.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Adalimumab-Arm die Studienmedikation ab [13]. In der Studie ORAL STANDARD zu Tofacitinib brachen bis Woche 52 26,5% der Patienten im Tofacitinib-Arm und 20,6% der Patienten im Adalimumab-Arm die Studienmedikation ab [16]. In der Studie ORAL STRATEGY zu Tofacitinib zeigten sich ebenfalls Therapieabbrüche von etwa 19% [17]. Auch im Vergleich mit ähnlichen Studien liegt der Anteil der Therapieabbrüche in der Studie FINCH 1 somit bei einem vergleichsweise niedrigen Wert. Die Anzahl imputierter Werte beim CDAI zu Woche 52 in der Studie FINCH 1 deckt sich bis auf einen Patienten mit der Anzahl Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben, daher ist der Abbruch der Studienmedikation bei nahezu allen Patienten der Grund für die Imputation. Hinzu kommt, dass einige der Therapieabbrüche in der Studie FINCH 1 aufgrund mangelnder Wirksamkeit erfolgt sind (6,1% der Patienten im Filgotinib 200 mg-Arm und 4,2% im Adalimumab-Arm). Bei diesen ist gemäß der Einschätzung des IQWiG im Verfahren zu Baricitinib „Für den Endpunkt Remission [...] der verzerrende Einfluss des Anteils an Patienten, die die Therapie oder Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abbrechen oder eine Rescue-Therapie begannen, auf das Ereignis als gering eingestuft. Für diesen Endpunkt wurde es als unwahrscheinlich angesehen, dass Patienten, die aus den oben genannten Gründen als Non-Responder ersetzt wurden, eine Remission erreicht hätten, wären sie bei der ihnen durch Randomisierung zugeteilten Therapie geblieben.“ [18].	Auch wurde für die vorliegende Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie FINCH1 der Nutzenbewertung zugrunde gelegt, obwohl nur eine Teilpopulation der Studie zulassungskonform den Vorgaben der Fachinformation entsprechend behandelt wurde. Dieser Aspekt schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse zusätzlich ein. Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Filgotinib 200 mg-Arm der Studie FINCH 1 haben 6,1% der Patienten wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen, so dass der Anteil an imputierten Werten aus anderen Gründen, als mangelnde Wirksamkeit, bei 10% liegt [9]. Im Adalimumab-Arm liegt der Anteil Patienten, bei denen aus anderen Gründen als mangelnde Wirksamkeit imputiert wurde, bei 11%. Der Anteil Werte, die aus anderen Gründen als mangelnde Wirksamkeit imputiert wurden liegt damit marginal über den vom IQWiG genannten 10%. Die geringfügige Überschreitung dieser Schwelle ist nicht dazu geeignet, ein erhöhtes Verzerrungspotential zu begründen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus den oben genannten Gründen, kommt Gilead zu dem Schluss, dass der Anteil, der als Non-Responder imputierten Werte, keine Erhöhung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt klinische Remission bewirkt.	

Literaturverzeichnis

1. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1-26.
2. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020.
3. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Jyseleca® 100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: September. 2020.
4. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2021.
5. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, Ching DWT, Stohl W, Kay J, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2021.
6. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(4):315-25.
7. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol.* 2018;77(Suppl 2):35-53.
8. Gilead Sciences Inc. Zusatzanalysen zur Studie FINCH 1 für die Stellungnahme: IQWiG-definierte Zielpopulation. 2021.
9. Gilead Sciences Inc. Clinical Study Report. A Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Filgotinib Administered for 52 weeks in Combination with Methotrexate to Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate. GS-US-417-0301 (FINCH 1). 2019.
10. European Medicines Agency (EMA). EPAR - CHMP Assessment Report Jyseleca. International non-proprietary name: filgotinib. Procedure No. EMEA/H/C/005113/0000. 2020.
11. Gilead Sciences Inc. Zusatzanalysen zur Studie FINCH 1 für die Stellungnahme: Demographics and Other Baseline Characteristics 75 year cut-off. 2020.
12. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Filgotinib (Jyseleca®) RA. Modul 4A. 2020.
13. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Baricitinib (Olumiant®) RA. Modul 4A. 2017.
14. 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 – Upadacitinib. 2020.
15. AbbVie Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Upadacitinib (RINVOQ®). Modul 4A. 2020.

16. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Tofacitinib (XELJANZ®). Modul 4A. 2017.
17. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Tofacitinib (XELJANZ®) RA. Neubewertung nach Fristablauf. Modul 4A. 2018.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 521 Baricitinib (Rheumatoide Arthritis). Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 2017.

5.2 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.01.2021
Stellungnahme zu	Filgotinib/Jyseleca®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berechtigung zur Stellungnahme: Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 15. Januar 2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Filgotinib (Jyseleca[®]) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Janssen ist Zulassungsinhaber der TNF-Inhibitoren Infliximab (Remicade[®]) und Golimumab (Somponi[®]), die zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis indiziert sind, und Hersteller des FcRn-Antikörpers Nipocalimab welcher sich derzeit in der Erprobungsphase im Indikationsgebiet rheumatoide Arthritis befindet. Vor diesem Hintergrund ist Janssen berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen. Janssen nimmt zu den folgenden Punkten aus der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung:	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 28	Anmerkung zu Responderanalysen <u>Zitat aus der Nutzenbewertung</u> „Die vom pU herangezogenen Responderanalysen zum HAQ-DI, FACIT-Fatigue und SF-36 (oben genannt unter 1. Spiegelstrich) werden für die Dossierbewertung nicht berücksichtigt. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [9] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prä-definiert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen. Das ist bei den vorgelegten Responsekriterien nicht der Fall. Alternativ können post hoc durchgeführte Analysen mit genau 15 % der Skalenspannweite vorgelegt werden. Da der pU für alle Endpunkte zur Symptomatik diese Analysen zur Verfügung stellt (siehe oben 3. Spiegelstrich), werden diese für die Bewertung herangezogen. Das Responsekriterium in den Post-hoc-Analysen des pU zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36, stellt entgegen den Angaben des pU jedoch keine 15 % der Skalenspannweite dar (zur Bewertung siehe Anhang C). Diese Analysen werden	<i>Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,45$ Punkte, Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte)</i> 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. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	deshalb nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Bewertung werden für den SF-36 mangels geeigneter Responderanalysen die stetigen Analysen zur Nutzenbewertung herangezogen. Anmerkung: Das IQWiG merkt kritisch an, dass Responderanalysen zu patientenberichteten Endpunkten (Patient reported outcomes; PRO) nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Mit Verweis auf die Allgemeinen Methoden des Instituts wird ein Responsekriterium als geeignet angesehen, sofern es 15 % der Skalenspannweite eines Instruments umfasst (1). PRO im Allgemeinen nehmen aufgrund ihrer Patientenzentrierung einen hohen Stellenwert im Rahmen der Nutzenbewertung ein und ermöglichen insbesondere in den Nutzenkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität differenzierte Aussagen über einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Zur Bewertung von patientenberichteten Messungen werden mitunter Responsekriterien in Form von sogenannten „minimal clinically important differences“ (MCID) herangezogen, welche die für Patient*innen merkbare Veränderung bzw. die klinische Relevanz therapeutischer Verbesserungen oder Verschlechterungen widerspiegeln. Ggf. indikationsspezifische MCID werden für das betreffende Instrument im Rahmen von Validierungsstudien ermittelt. Die	Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten als klinisch relevante Veränderung beim HAQ-DI anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier $\geq 0,45$ Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zeigt sich im HAQ-DI zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. <i>Fatigue (Verbesserung FACIT-F um $\geq 7,8$ Punkte, Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)</i> Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Etablierung verbesserter Standards für die Bewertung ist derzeit Gegenstand einer Diskussion in der internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft, die als nicht abgeschlossen betrachtet werden muss (2-7). Der seitens des IQWiG vorgeschlagene Bewertungsansatz eines generischen Schwellenwertes lässt bisherige Ansätze zur Entwicklung von Qualitätsstandards bei der Bestimmung instrumentspezifischer MCID unter Beteiligung von Patient*innen außer Acht. Aus wissenschaftlicher Perspektive muss zudem hinterfragt werden, inwiefern ein generischer Schwellenwert geeignet ist sowohl die Patientenperspektive als auch die Variabilität der angewandten Instrumente hinreichend abzubilden. Das IQWiG begründet die Festlegung des Schwellenwertes auf 15 % als einen aus der wissenschaftlichen Literatur bestimmte mittlere Festlegung der beobachteten MCID-Spannen und zieht zur Bestimmung zwei Übersichtsarbeiten heran (1). Die Überprüfung aller in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren akzeptierten MCID durch den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) hingegen bestätigt dieses Ergebnis nicht (8). Aufgrund benannter Limitationen des durch das IQWiG benannten generischen Schwellenwertes sind instrumentspezifische MCID, welche evidenzbasiert unter Berücksichtigung der Patientenperspektive bestimmt wurden und in der wissenschaftlichen Literatur als validiert gelten, zu bevorzugen.	Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel). Für den FACIT-Fatigue hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 4 Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI wird daher auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite (hier $\geq 7,8$ Punkte) in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue zeigt sich im FACIT-F zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. <i>Health Survey Short Form 36 (SF-36) (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 Punkte)</i> Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Entsprechend können die im Dossier durch Gilead dargestellten Responderanalysen zu den Endpunkten Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI; $\geq 0,45$ Punkte) Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F; ≥ 4 Punkte) und 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) Physical Component Score (PCS; ≥ 5 Punkte) und Mental Component Score (MCS; ≥ 5 Punkte) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (9 - 12).	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 herangezogen. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI und FACIT-F wird daher auch diese Responderanalyse in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Weder für den körperlichen Summenscore des SF-36, noch für den psychischen Summenscore zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX in der Studie FINCH1. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten konnten – wie von IQWiG im Anhang der Nutzenbewertung zu Filgotinib ausgeführt – im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden. Für den SF-36 kann grundsätzlich eine Relevanzschwelle von ca. 10 Punkten als hinreichende Annäherung an die 15 %-Skalenspannweite laut IQWiG-Methodenpapier angesehen werden. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020*. 2020 [11.12.2020]. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>
2. Coon C. D., Cook K. F. *Moving from significance to real-world meaning: methods for interpreting change in clinical outcome assessment scores*. Qual Life Res 2018; 27:33–40.
3. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. *Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes*. J Clin Epidemiol 2008; 61(2): 102-109.
4. FDA. *Guideline Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*. [11.12.2020], <https://www.fda.gov/media/77832/download>
5. Musoro ZJ, Hamel J, Ediebah DE on Behalf of the EORTC Quality of Life Group, et al. *Establishing anchor-based minimally important differences (MID) with the EORTC quality-of-life measures: a meta-analysis protocol* BMJ Open 2018;8: e019117.
6. Devji T, Carrasco-Labra A, Qasim A, Phillips M, Johnston BC, Devasenapathy N, Zeraatkar D, Bhatt M, Jin X, Brignardello-Petersen R, Urquhart O, Foroutan F, Schandelmaier S, Pardo-Hernandez H, Vernooij RW, Huang H, Rizwan Y, Siemieniuk R, Lytvyn L, Patrick DL, Ebrahim S, Furukawa T, Nesrallah G, Schünemann HJ, Bhandari M, Thabane L, Guyatt GH. *Evaluating the credibility of anchor based estimates of minimal important differences for patient reported outcomes: instrument development and reliability study*. BMJ 2020 Jun 4;369:m1714.
7. John D Peipert Assistant Professor David Cella (Northwestern University Feinberg School of Medicine) [06.09.2020] *Rapid Response to "Evaluating the credibility of anchor based estimates of minimal important differences for patient reported outcomes: instrument development and reliability study"* <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1714/rapid-responses>
8. vfa. *Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.0* [11.12.2020]. https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-5-0_V1-0.pdf
9. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. *Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations*. Arthritis Rheum. 2008;59(10):1371-7
10. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. *Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective*. J Rheumatol. 1993;20(3):557-60.
11. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. *Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study*. Rheumatology (Oxford). 2012;51(10):1860-9
12. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. *Clinically important changes in short form 36 health survey scales for use in rheumatoid arthritis clinical trials: the impact of low responsiveness*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(12):1783-9.

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	28. Januar 2021
Stellungnahme zu	Filgotinib/Jyseleca
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Am 15.10.2020 hat auf Grundlage des von der Gilead Sciences GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Filgotinib (rheumatoide Arthritis) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 15.01.2021 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1023) zur Dossierbewertung von Filgotinib (rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu einem allgemeinen Aspekt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Berücksichtigung der Endpunkte SDAI, Boolesche Remission und DAS28 (CRP)**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG berücksichtigt in seiner Bewertung der Morbiditätsendpunkte <i>Klinische Remission</i> und <i>Niedrige Krankheitsaktivität</i> lediglich den CDAI und leitet daraus keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX in diesen Endpunkten ab. Das IQWiG berücksichtigt damit bei seiner Beurteilung dieser Endpunkte nicht die vom pU ebenfalls dargestellten Ergebnisse des SDAI, der Booleschen Remission sowie des DAS28 (CRP), und weicht damit von der Einschätzung des pU ab. Das IQWiG begründet dieses Vorgehen mit der Empfehlung der aktuellen EULAR-Leitlinie, die direkten Einflüsse von [IL-6 und] JAK-Inhibitoren auf Entzündungsparameter bei der Wahl des geeigneten Instruments zur Erhebung der Krankheitsaktivität zu berücksichtigen (1). Die Novartis Pharma GmbH teilt in diesem Punkt die Einschätzung des pU und ist der Auffassung, dass die Ergebnisse des SDAI, der Booleschen Remission und des DAS28 (CRP) aus den folgenden Gründen in die Beurteilung des Zusatznutzens einfließen sollten: • Bei den vom IQWiG nicht berücksichtigten Erhebungsinstrumenten handelt es sich um übliche, validierte Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. • Die Erhebungsinstrumente werden in aktuellen Leitlinien empfohlen (1-3). • Die Erhebungsinstrumente wurden vom G-BA bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren in der rheumatoiden Arthritis als patientenrelevant anerkannt (4-7).	<i>Remission (CDAI $\leq$ 2,8; SDAI $\leq$ 3,3; boolesche Definition nach ACR/EULAR)</i> 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, insbesondere für Wirkstoffe mit direktem Einfluss auf Entzündungsparameter als besser geeignet angesehen. Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI $\leq$ 2,8 operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten unter Filgotinib + MTX im Vergleich zu einer Behandlung mit Adalimumab + MTX statistisch signifikant mehr Patienten eine Remission. Dieser Effekt wird allerdings bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien nicht bestätigt. Der Endpunkt Remission wurde in der Studie darüber hinaus u.a. über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR/EULAR erhoben. Für die klinische Remission

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	operationalisiert über den SDAI $\leq 3,3$ zeigt sich zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. In der booleschen Definition zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX. Insgesamt bestätigt für den Endpunkt Remission die Operationalisierung über die boolesche Definition nach ACR-EULAR zu Woche 52 den für die Operationalisierung als CDAI $\leq 2,8$ vorhandenen statistisch signifikanten Vorteil von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Auch liegen über alle Operationalisierungen hinweg Effekte in vergleichbarer Größenordnung und Richtung vor. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt Krankheitsremission ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet. <i>Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10; SDAI ≤ 11)</i> Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. 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. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines CDAI ≤ 10 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ ($\text{CDAI} \leq 10$) zeigt sich in der Studie FINCH1 zu Woche 52 insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Filgotinib + MTX und dem Vergleichsarm Adalimumab + MTX. Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den SDAI erhoben. Zieht man die weitere Operationalisierung $\text{SDAI} \leq 11$ unterstützend heran, so zeigen beide Operationalisierungen jeweils statistisch signifikante und bezüglich ihrer Größenordnung vergleichbare Effekte zugunsten von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX zu Woche 52, so dass in der Gesamtschau für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699.
2. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. [S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs]. *Z Rheumatol*. 2018;77(Suppl 2):35-53. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten.
3. 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 Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
4. 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 – Baricitinib. 2017.
5. 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 (Neubewertung nach Fristablauf). 2018.
6. 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 – Sarilumab. 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis). 2020.

5.4 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	27. Januar 2021
Stellungnahme zu	Filgotinib/Jyseleca®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.01.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Filgotinib. Der Wirkstoff wurde für die Indikation rheumatoide Arthritis bewertet. Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass bei Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Filgotinib plus Methotrexat (MTX) ggü. Adalimumab plus MTX besteht. Für die weiteren Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an [1]. Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Baricitinib (Olumiant®) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG [2].	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Über alle patienten-berichtete Outcomes einschließlich Schmerz (VAS), patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS), patientenberichtete Symptomatik (HAQ-DI), Fatigue (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Lebensqualität (SF-36) wendet das IQWiG zur Auswertung des Ansprechens pauschal einen Schwellenwert von 15% der jeweiligen Skalenspannweite an. Dieses Vorgehen ist aus Sicht von Lilly kritisch zu bewerten, da es nicht die besonderen Charakteristika der Patientenpopulation und die Art des Messinstruments bei der Wahl des jeweiligen Schwellenwerts berücksichtigt. Zumindest sollten die valide erhobenen und etablierten Schwellenwerte, welche in der Vergangenheit neben G-BA auch von den Zulassungsbehörden anerkannt wurden, weiterhin in die Nutzenbewertung einfließen, um ein vollständigeres Gesamtbild der Wirksamkeit auf Ebene der PROs zu erhalten. Vorgeschlagene Änderung:	<i>Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,45$ Punkte, Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte)</i> 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. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die auf Indikation und Messinstrument abgestimmten Schwellenwerte, welche bereits in früheren Verfahren von IQWiG/G-BA akzeptiert wurden, sollten weiterhin in die Bewertung aufgenommen werden, auch um eine Vergleichbarkeit zu vergangenen Nutzenbewertungsverfahren zu gewährleisten.	genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten als klinisch relevante Veränderung beim HAQ-DI anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier $\geq 0,45$ Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zeigt sich im HAQ-DI zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. <i>Fatigue (Verbesserung FACIT-F um $\geq 7,8$ Punkte, Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)</i>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel). Für den FACIT-Fatigue hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 4 Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI wird daher auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite (hier $\geq 7,8$ Punkte) in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue zeigt sich im FACIT-F zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Health Survey Short Form 36 (SF-36) (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 Punkte)</i> 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 herangezogen. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI und FACIT-F wird

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		daher auch diese Responderanalyse in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Weder für den körperlichen Summenscore des SF-36, noch für den psychischen Summenscore zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX in der Studie FINCH1. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten konnten – wie von IQWiG im Anhang der Nutzenbewertung zu Filgotinib ausgeführt – im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden. Für den SF-36 kann grundsätzlich eine Relevanzschwelle von ca. 10 Punkten als hinreichende Annäherung an die 15 %-Skalenspannweite laut IQWiG-Methodenpapier angesehen werden. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht - Nr. 1023). 2021
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten Stand Dezember 2020.

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	01.02.2021
Stellungnahme zu	Filgotinib (Jyseleca®), Gilead Sciences GmbH
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 28; Z. 23-30	Anmerkung: In der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung nach §35a SGB V zum Wirkstoff Filgotinib in der Indikation rheumatoide Arthritis legt der pU Responderanalysen zum HAQ-DI, FACIT- Fatigue und SF-36 vor. Das IQWiG berücksichtigt die veranschlagten Response-Kriterien für die Dossierbewertung nicht und verweist auf die in den „Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020“ des IQWiG prädefinierten Responsekriterien von mindestens 15% Skalenspannweite (1). Vorgeschlagene Änderung: Das IQWiG begründet die Festlegung auf eine präspezifizierte 15%- Mindestresponderschwelle im Methodenpapier mit zwei Übersichtsarbeiten zu relevanten Unterschiedsschwellen, die sich in vielen Fällen zwischen 10% und 20% der Spannweite der Scores eines Erhebungsinstrumentes bewegen (1). Diese präspezifizierte 15%-Mindestresponderschwelle kann aus	Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,45$ Punkte, Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ 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. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicht der Roche Pharma AG für die Indikation rheumatoide Arthritis nicht als allgemein akzeptiert und etabliert gelten. In der Indikation rheumatoide Arthritis existieren für die genannten Endpunkte standardisierte Responsekriterien, die sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag etabliert sind. In der Indikation rheumatoide Arthritis sind für den HAQ-DI als minimaler Schwellenwert eine Verbesserung um mindestens 0,22 Punkte, für den SF-36 eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte und für den FACIT-Fatigue eine Verbesserung von 4 Punkten validiert (2-5). Alle genannten Schwellenwerte für HAQ-DI, FACIT- Fatigue und SF-36 wurden vom G-BA in allen bisherigen Verfahren in dieser Indikation akzeptiert (6-8). Die nach diesen in der Indikation validierten Responsekriterien durchgeführten Analysen legt der pU als Hauptanalysen vor. Vor diesem Hintergrund sollten die validierten und allgemein akzeptierten Schwellenwerte für den HAQ-Di, FACIT-Fatigue und SF-36 gewürdigt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.	durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten als klinisch relevante Veränderung beim HAQ-DI anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier $\geq 0,45$ Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zeigt sich im HAQ-DI zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Fatigue (Verbesserung FACIT-F um $\geq 7,8$ Punkte, Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel). Für den FACIT-Fatigue hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 4 Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI wird daher auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite (hier $\geq 7,8$ Punkte) in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue zeigt sich im FACIT-F zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 herangezogen. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI und FACIT-F wird daher auch diese

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Responderanalyse in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Weder für den körperlichen Summenscore des SF-36, noch für den psychischen Summenscore zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX in der Studie FINCH1. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten konnten – wie von IQWiG im Anhang der Nutzenbewertung zu Filgotinib ausgeführt – im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden. Für den SF-36 kann grundsätzlich eine Relevanzschwelle von ca. 10 Punkten als hinreichende Annäherung an die 15 %-Skalenspannweite laut IQWiG-Methodenpapier angesehen werden. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 27 Z. 1-10	Anmerkung: Das IQWiG beurteilt die klinische Remission bzw. niedrige Krankheitsaktivität in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich auf Grundlage des CDAI und begründet dies damit, dass dieser Score im Gegensatz zu den anderen vom pU vorgelegten Definitionen (SDAI bzw. boolesche Definition) keine Erhebung von Entzündungsparametern beinhalte. Dies ermögliche eine faire Beurteilung von Wirkstoffen, die verstärkt auf eine Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, im Vergleich zu solchen, die dies nicht tun. Vorgeschlagene Änderung: Die medizinische Rationale zur Verwendung von Scores ohne Erhebung von Entzündungsparametern ist nachvollziehbar. Das IQWiG bewertete im Rahmen der bisherigen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet aus den letzten vier Jahren zu Wirkstoffen, die verstärkt auf eine Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken, jedoch nicht einheitlich (9-12). Aus den Leitlinien und der Literatur in den vergangenen vier Jahren wird kein Hinweis generiert, aus dem sich ein geändertes Vorgehen bezüglich der Bewertung einzelner Scores ableiten lässt. Daher ist das nicht- einheitliche	Remission (CDAI $\leq$ 2,8; SDAI $\leq$ 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, insbesondere für Wirkstoffe mit direktem Einfluss auf Entzündungsparameter als besser geeignet angesehen. Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI $\leq$ 2,8 operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten unter Filgotinib + MTX im Vergleich zu einer Behandlung mit Adalimumab + MTX statistisch signifikant mehr Patienten eine Remission. Dieser Effekt wird allerdings bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien nicht bestätigt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Heranziehen einzelner Scores durch das IQWiG nicht nachvollziehbar.	Der Endpunkt Remission wurde in der Studie darüber hinaus u.a. über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR/EULAR erhoben. Für die klinische Remission operationalisiert über den $SDAI \leq 3,3$ zeigt sich zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. In der booleschen Definition zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX. Insgesamt bestätigt für den Endpunkt Remission die Operationalisierung über die boolesche Definition nach ACR-EULAR zu Woche 52 den für die Operationalisierung als $CDAI \leq 2,8$ vorhandenen statistisch signifikanten Vorteil von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Auch liegen über alle Operationalisierungen hinweg Effekte in vergleichbarer Größenordnung und Richtung vor. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt Krankheitsremission ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet. Niedrige Krankheitsaktivität ($CDAI \leq 10$; $SDAI \leq 11$)

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. 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. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines $\text{CDAI} \leq 10$ stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ ($\text{CDAI} \leq 10$) zeigt sich in der Studie FINCH1 zu Woche 52 insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Filgotinib + MTX und dem Vergleichsarm Adalimumab + MTX. Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den SDAI erhoben. Zieht man die weitere Operationalisierung $\text{SDAI} \leq 11$ unterstützend heran, so zeigen beide Operationalisierungen jeweils statistisch signifikante und bezüglich ihrer Größenordnung vergleichbare Effekte

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zugunsten von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX zu Woche 52, so dass in der Gesamtschau für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet wird.

Literaturverzeichnis

1. Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 vom 05.11.2020.
2. Aletaha D et al. Arthritis Rheum. 2008;59(10):1371-7.
3. Wells GA et al. J Rheumatol. 1993;20(3):557-60.
4. Ward MM et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(12):1783-9.
5. Strand V et al. Rheumatology (Oxford). 2012;51(10):1860-9.
6. 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 – Baricitinib. 2017.
7. 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 – Sarilumab. 2018.
8. 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 (Neubewertung nach Fristablauf). 2018.
9. IQWiG-Berichte – Nr. 521. Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 vom 29.06.2017.
10. IQWiG-Berichte – Nr. 525. Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 vom 28.07.2017.

5.6 Stellungnahme der UCB Pharma AG

Datum	04. Februar 2021
Stellungnahme zu	Filgotinib / Jyseleca®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnehmer: UCB Pharma AG

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 28 und S. 74 ff Nutze nbewe rtung	Anmerkung: Zur Erhebung der Lebensqualität verwendet der pU unter anderem den generischen Fragebogen „Short Form 36-Item Health Survey (SF-36)“. Für dieses Instrument wurde für die Summenscores in vorherigen Verfahren ein Responsekriterium von mindestens 5 Punkten von G-BA und IQWiG als hinreichend valide angesehen und daher für die jeweilige Nutzenbewertung herangezogen (z.B. Nutzenbewertung zu Upadacitinib-Rheumatoide Arthritis; Juni 2020; S. 111: „Das Responsekriterium 5 Punkte wird auf Basis der vom pU vorgelegten Quelle Kosinski 2000 [...] als hinreichend valide angesehen und die Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser Auswertungen zu PCS und MCS abgeleitet.“ [1]. Damit übereinstimmend präsentiert der pU im Nutzendossier zu Filgotinib Responderanalysen mit einer MID ≥ 5 Punkte und zieht diese auch zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Diese etablierten und validierten Responderanalysen werden in der Nutzenbewertung zu Filgotinib mit Verweis auf die neu eingeführte Methodik zur Festlegung von Responsekriterien im IQWiG	<i>Health Survey Short Form 36 (SF-36) (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 Punkte)</i> 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 herangezogen. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Methodenpapier 6.0 (für post hoc durchgeführte Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) nicht berücksichtigt. Aus Sicht von UCB ist es im Rahmen des Nutzendossiers nicht erforderlich, der neu eingeführten Methodik zur Festlegung von Responsekriterien im IQWiG Methodenpapier 6.0 zu folgen, wenn für ein Instrument bereits ein validiertes Responsekriterium etabliert ist. In diesem Fall (hier beim SF-36), sind diese Responsekriterien auch weiterhin für die Nutzenbewertung neu eingeführter Arzneimittel zu berücksichtigen. Nur durch die Verwendung bereits etablierter und in Nutzenbewertungen vielfach berücksichtigter Responsekriterien kann eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Verfahren gewährleistet werden. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von UCB sind in der Nutzenbewertung zu Filgotinib daher die vom pU dargestellten Responderanalysen zum SF-36 mit dem etablierten und validierten Responsekriterium von mindestens 5 Punkten zu berücksichtigen.	anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI und FACIT-F wird daher auch diese Responderanalyse in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Weder für den körperlichen Summenscore des SF-36, noch für den psychischen Summenscore zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX in der Studie FINCH1. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten konnten – wie von IQWiG im Anhang der Nutzenbewertung zu Filgotinib ausgeführt – im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden. Für den SF-36 kann grundsätzlich eine Relevanzschwelle von ca. 10 Punkten als hinreichende Annäherung an die 15 %-Skalenspannweite laut IQWiG-Methodenpapier angesehen werden. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.
S. 74 ff Nutze nbewe rtung	Anmerkung: In Anhang C der Nutzenbewertung wird die Bestimmung der Skalenspannweite für die Physical Component Summary (PCS) und die Mental Component Summary (MCS) des SF-36 erläutert. Dabei entsprechen die in Tabelle 25 der Nutzenbewertung unter „Szenario	

Stellungnehmer: UCB Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3“ aufgeführten Minima und Maxima den Werten, die auf persönliche Anfrage von QualityMetric genannt werden. Aus Sicht von UCB sind diese Werte der Berechnung der Skalenspannweite für die PCS und die MCS des SF-36 zugrunde zu legen. Vorgeschlagene Änderung: Die Minima und Maxima, die auf persönliche Anfrage von QualityMetric genannt werden (PCS: 5,0 und 79,8; MCS: -3,3 und 80,1), sind der Berechnung der Skalenspannweite für die PCS und die MCS des SF-36 zugrunde zu legen.	

Literaturverzeichnis

1. 2020-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Upadacitinib_D-509 2020-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Upadacitinib_D-509

5.7 Stellungnahme der Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	04.02.2021
Stellungnahme zu	Filgotinib (Jyseleca®), rheumatoide Arthritis (IQWiG-Berichte – Nr. 1023, Dossierbewertung A20-90, Version 1.0, 13.01.2021)
Stellungnahme von	<i>Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Filgotinib (Jyseleca®) als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) ist angezeigt „zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“¹ Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens, erfolgte am 15.01.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).² Mit Abatacept (Orencia®) vertreibt Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) eine relevante Therapieoption zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, welche im vorliegenden Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie - in zwei der drei vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die Bewertung festgelegten Patientenpopulationen - bestimmt wurde. BMS möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Filgotinib Stellung zu nehmen, da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie der rheumatoiden Arthritis von allgemeiner Bedeutung sind.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

¹ Gilead Science GmbH (2021): Fachinformation Jyseleca® Filmtabletten, Stand September 2020, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023126> (zuletzt abgerufen am 03.02.2021).

² Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Filgotinib (rheumatoide Arthritis)- Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4088/2020-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Filgotinib_D-590.pdf (zuletzt abgerufen am 03.02.2021).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 28	Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anmerkung von BMS: Für die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) zieht der pU Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte heran. In Anlehnung an den Entwurf zu den Methoden des IQWiG stellt der pU zusätzlich im Anhang des Modul 4A Analysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite dar (15 mm bzw. 15 Punkte), zieht diese aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Gemäß der IQWiG Bewertung wird die Responderanalyse mit einem Responsekriterium von ≥ 5 Punkte MID bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) nicht akzeptiert. Das Institut verweist hierbei auf die allgemeinen Methoden, nach welchen ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen sollte. Dies sei bei dem vorgelegten Responsekriterium von ≥ 5 Punkte nicht der Fall.	<i>Health Survey Short Form 36 (SF-36) (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 Punkte)</i> 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 herangezogen. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI und FACIT-F wird

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alternativ sollten post hoc durchgeführte Analysen mit genau 15 % der Skalenspannweite herangezogen werden. Die hierfür vom pU vorgelegten Analysen wiederum, seien jedoch nicht korrekt operationalisiert und werden ebenfalls nicht berücksichtigt. BMS ist der Ansicht, dass generell validierte und wissenschaftlich etablierte Responsekriterien auch weiterhin zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden sollten. Beim SF-36 existiert solch ein etabliertes und validiertes Responsekriterium von ≥ 5 Punkte MID bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36). Dieses wurde unter anderem ankerbasiert mit globaler patientenseitiger Einschätzung der Schwere der rheumatoiden Arthritis validiert. Auf Basis dieser Validierungsstudie liegt die MID für den körperlichen Summenscore bei 4,4 und für den psychischen Summenscore bei 4,7.³ Zudem wurde die Operationalisierung der Verbesserung um ≥ 5 Punkte für die Summenscores der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des SF-36 als hinreichender Schwellenwert vom G-BA bereits akzeptiert.⁴ Vorgeschlagene Änderung: Würdigung und Berücksichtigung des validierten und etablierten Responsekriteriums von ≥ 5 Punkte MID bezüglich der	daher auch diese Responderanalyse in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Weder für den körperlichen Summenscore des SF-36, noch für den psychischen Summenscore zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX in der Studie FINCH1. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten konnten – wie von IQWiG im Anhang der Nutzenbewertung zu Filgotinib ausgeführt – im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden. Für den SF-36 kann grundsätzlich eine Relevanzschwelle von ca. 10 Punkten als hinreichende Annäherung an die 15 %-Skalenspannweite laut IQWiG-Methodenpapier angesehen werden. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) im Rahmen der Nutzenbewertung.	

³ Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE Jr (2000): Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; 43(7): 1478-1487.

⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Baricitinib, online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_TrG.pdf, (zuletzt abgerufen am 03.02.2021).

5.8 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	05.02.2021
Stellungnahme zu	Filgotinib (Jyseleca®)
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)
----------------------	---

§ 1 Einleitung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Januar 2021 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Filgotinib (Jyseleca®) in der Indikation Rheumatoide Arthritis veröffentlicht (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/601/>).

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

Der G-BA hat folgende Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien für das Indikationsgebiet festgelegt:

1. Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, 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
2. Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist

Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit) 3. Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben - Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	§ 2 Akzeptanz von Endpunkten in der Endpunktkategorie niedrige Krankheitsaktivität und klinische Remission Das IQWiG zieht zur Ableitung in der Endpunktkategorie niedrige Krankheitsaktivität nur den Clinical Disease Activity Index (CDAI) heran und kommentiert diesen Punkt im Abschnitt 2.4.2.3 Ergebnisse der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1023) auf Seite 34 wie folgt: „Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich auf Basis des CDAI ≤ 10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ab, der auf Basis des CDAI ≤ 10, des Simplified Disease Activity Index (SDAI) ≤ 11, sowie des Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken (DAS 28) (CRP) $\leq 3,2$ in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet (1)“ Ebenso basiert die Beurteilung des Endpunkts klinische Remission in der vorliegenden Nutzenbewertung primär auf Basis des CDAI. Das IQWiG kommentiert diesen Punkt im Abschnitt 2.4.2.3	<i>Remission (CDAI $\leq 2,8$; SDAI $\leq 3,3$; boolesche Definition nach ACR/EULAR)</i> 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, insbesondere für Wirkstoffe mit direktem Einfluss auf Entzündungsparameter als besser geeignet angesehen. Eine Remission wird über das Erreichen eines CDAI $\leq 2,8$ operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten unter Filgotinib + MTX im Vergleich zu einer Behandlung mit Adalimumab + MTX statistisch signifikant mehr Patienten eine Remission. Dieser Effekt wird allerdings bezüglich der statistischen Signifikanz in den

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1023) auf Seite 34 folgendermaßen: „Für den Endpunkt klinische Remission zeigt sich auf Basis des CDAI $\leq 2,8$ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + Methotrexat (MTX). Dieser Effekt wird allerdings bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien nicht bestätigt. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des CDAI $\leq 2,8$, des SDAI $\leq 3,3$ und der booleschen Definition in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet (1).“ <u>Anmerkung:</u> Der pharmazeutische Unternehmer bezieht sich zur Ableitung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie niedrige Krankheitsaktivität auf alle im Dossier dargestellten Endpunkte (CDAI, SDAI, DAS28 (CRP) (2). Da sich die die Endpunkte ergänzen, in Teilen aber inhaltlich auch überschneiden, sollten die vorliegenden Endpunkte zu der gemeinsamen Nutzenkategorie der niedrigen Krankheitsaktivität zusammengefasst betrachtet werden. Durch einen Einbezug aller Endpunkte kann ein umfassendes Bild zum Wirkstoff Filgotinib dargestellt werden.	Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien nicht bestätigt. Der Endpunkt Remission wurde in der Studie darüber hinaus u.a. über den Simplified Disease Activity Index (SDAI) sowie über die boolesche Definition nach ACR/EULAR erhoben. Für die klinische Remission operationalisiert über den SDAI $\leq 3,3$ zeigt sich zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. In der booleschen Definition zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Filgotinib + MTX. Insgesamt bestätigt für den Endpunkt Remission die Operationalisierung über die boolesche Definition nach ACR-EULAR zu Woche 52 den für die Operationalisierung als CDAI $\leq 2,8$ vorhandenen statistisch signifikanten Vorteil von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Auch liegen über alle Operationalisierungen hinweg Effekte in vergleichbarer Größenordnung und Richtung vor. In der Gesamtschau wird deshalb für den Endpunkt Krankheitsremission ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Des Weiteren zieht der pharmazeutische Unternehmer zur Ableitung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie klinische Remission die Endpunkte CDAI und SDAI im Dossier zur Bewertung heran (2). AbbVie teilt die Auffassung des pU, dass für den Endpunkt klinische Remission neben dem CDAI der SDAI zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollte, um analog für diesen Endpunkt in der Gesamtschau ein ausführliches Bild über den Wirkstoff zu erhalten. Auch die deutsche S2e Leitlinie zur Therapie der rheumatoiden Arthritis empfiehlt neben dem CDAI den SDAI als bevorzugtes Messinstrument zur Erfassung des Zustands der niedrigen Krankheitsaktivität und Remission (3). Eine Zusammenfassung des CDAI und SDAI zu der gemeinsamen Nutzenkategorie klinische Remission ist aus Sicht von AbbVie daher angemessen.	Niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10; SDAI $\leq$ 11) Eine niedrige Krankheitsaktivität – erhoben mittels des Clinical Disease Activity Index (CDAI) – stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. 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. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines CDAI $\leq$ 10 stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Analog zum Endpunkt Remission fließen in die Berechnung des CDAI Entzündungsparameter, wie beispielsweise CRP oder ESR, nicht mit ein. Für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ (CDAI $\leq$ 10) zeigt sich in der Studie FINCH1 zu Woche 52 insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm Filgotinib + MTX und dem Vergleichsarm Adalimumab + MTX. Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde darüber hinaus über den SDAI erhoben. Zieht man die weitere Operationalisierung SDAI $\leq$ 11 unterstützend heran, so zeigen beide Operationalisierungen jeweils statistisch signifikante und bezüglich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ihrer Größenordnung vergleichbare Effekte zugunsten von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX zu Woche 52, so dass in der Gesamtschau für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet wird.
	§ 3 Akzeptanz von Responderanalysen der Endpunktkategorien körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI und FACIT- Fatigue) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Gemäß Methodenpapier 6.0 des IQWiG können für patientenberichtete Endpunkte Responderanalysen mit einem präspezifizierten Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc von genau 15 % der Skalenspannweite herangezogen werden. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % des Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, werden gemäß dem aktuellen Methodenpapier die Responderanalysen herangezogen (4). Für die Ableitung des Zusatznutzens von Filgotinib für die Endpunkte körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire –	<i>Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,45$ Punkte, Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte)</i> 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. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Disability Index (HAQ-DI)), Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue)) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Short Form-36 Health Survey (SF-36)) zieht der pU Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte (HAQ-DI), ≥ 4 Punkte (FACIT-Fatigue) bzw. um ≥ 5 Punkte (SF-36) heran. Ebenso stellt der pU, in Anlehnung an das Methodenpapier 6.0, zu allen patientenberichteten Endpunkten zusätzlich im Anhang des Modul 4A Analysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite dar, zieht diese aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran (dies sind: HAQ-DI: 0,45 Punkte, FACIT-Fatigue: 7,8 Punkte; SF-36: 15 Punkte) (2). Das IQWiG berücksichtigt die Responderanalysen des pU zum HAQ-DI, FACIT-Fatigue und SF-36 nicht für die Nutzenbewertung und begründet dies mit einer Referenz zum Methodenpapier 6.0 in welcher erläutert wird, dass ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prä-definiert mindestens 15% der Skalenspannweite des Instruments entsprechen soll. Dies sei in den vorgelegten Responsekriterien nicht der Fall. Die post hoc durchgeführten Analysen mit einer genauen Skalenspannweite von 15%, welche der pU für alle Endpunkte zur Symptomatik zur Verfügung stellt, werden vom IQWiG herangezogen (1).	IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten als klinisch relevante Veränderung beim HAQ-DI anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier $\geq 0,45$ Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zeigt sich im HAQ-DI zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liefert der pU Post-hoc-Analysen, die mit dem SF-36 erhoben wurden. Konkret handelt es sich dabei um den Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) des SF-36. Das IQWiG berücksichtigt die Post-hoc-Analysen zur körperlichen und psychischen Summenskala des SF-36 Gesundheitsfragebogens des pU nicht und zieht stattdessen die stetigen Analysen zur Nutzenbewertung heran. Begründet wird dies durch eine Berechnung der Minima und Maxima des PCS und MCS des SF-36 in verschiedenen Szenarien durch das IQWiG. Das IQWiG entscheidet sich dabei für ein Szenario, bei welchem die berechnete Skalenspannweite von der vom pU im Dossier verwendeten Skalenspannweite abweicht, sodass das Responsekriterium nicht mehr 15% der Skalenspannweite des SF-36 entspricht. <u>Anmerkung:</u> Aus Sicht von AbbVie besteht ein großer Diskussionsbedarf, da die vom IQWiG vorgeschlagene generische Responseschwelle von 15 % indikationsspezifische Gegebenheiten und Skalencharakteristika nicht berücksichtigt und zum Teil zu einer deutlichen Erhöhung der Schwellenwerte führen kann. Es ist nicht hinreichend klar, wie eine vorgeschlagene Responseschwelle mit validierten und etablierten Responseschwellen in etablierten Fragebögen vorangegangener AMNOG Nutzenbewertungen in Einklang steht und eine	<i>Fatigue (Verbesserung FACIT-F um $\geq 7,8$ Punkte, Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)</i> Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel). Für den FACIT-Fatigue hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 4 Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI wird daher auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite (hier $\geq 7,8$ Punkte) in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue zeigt sich im FACIT-F zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichbarkeit zwischen älteren und neueren Verfahren gewährleistet werden kann. Insgesamt ist die Herleitung der Responseschwelle von 15% aus Sicht von AbbVie nicht hinreichend klar. Das Methodenpapier, welches die wissenschaftliche Grundlage respektive Methodik für die Nutzenbewertung darstellt, sollte seinem Sinn und Zweck entsprechend Empfehlungen beschreiben, die auf einer wissenschaftlich nachvollziehbaren Rationale basieren. Fazit: Aus Sicht von AbbVie sollte eine Neuregelung nicht zur Ablehnung von bisher verwendeten und akzeptierten Responseschwellen bei validierten und etablierten Fragebögen/Skalen führen. AbbVie sieht daher das methodische Vorgehen i. S. des Heranziehens der bisher validierten und akzeptierten MIDs in der rheumatoiden Arthritis in den Endpunktkategorien körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI – Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte (5, 6); FACIT- Fatigue – Verbesserung um ≥ 4 Punkte (7)) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 (psychische Summenskala, körperliche Summenskala) – Verbesserung um ≥ 5 Punkte (8)) als gerechtfertigt an.	<i>Health Survey Short Form 36 (SF-36) (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 Punkte)</i> 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 herangezogen. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI und FACIT-F wird

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		daher auch diese Responderanalyse in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Weder für den körperlichen Summenscore des SF-36, noch für den psychischen Summenscore zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX in der Studie FINCH1. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten konnten – wie von IQWiG im Anhang der Nutzenbewertung zu Filgotinib ausgeführt – im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden. Für den SF-36 kann grundsätzlich eine Relevanzschwelle von ca. 10 Punkten als hinreichende Annäherung an die 15 %-Skalenspannweite laut IQWiG-Methodenpapier angesehen werden. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Geänderte Berichtstruktur des IQWiG im Bewertungsbericht durch die Corona-Pandemie Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf die Bewertung der Daten in Modul 5 in Nutzenbewertungen verzichtet. Diese veränderte Bewertungspraxis des IQWiG findet auch bei dem vorliegenden Bericht Nr. 1026 zu Filgotinib in der Rheumatoiden Arthritis Anwendung. Das IQWiG begründet das Vorgehen mit Einschränkungen durch die Corona-Pandemie: Originalwortlaut: Dossierbewertung Auftrag: A20-90, S. 16: „Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers (1).“ <u>Anmerkung:</u> AbbVie erkennt an, dass die Corona-Pandemie eine sehr große Herausforderung für alle Beteiligten darstellt. Gleichzeitig plädiert AbbVie für transparente und nachvollziehbare Bewertungsverfahren, die ohne die Berücksichtigung aller integralen Bestandteile des Dossiers nicht sichergestellt werden können. AbbVie sieht die Bewertung der Daten in Modul 5 als notwendige Voraussetzung für die Nachvollziehbarkeit der Positionen des	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	IQWiG, die Gewährleistung einer transparenten Nutzenbewertung sowie die Sicherstellung eines fairen Stimmnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen. Dadurch sieht AbbVie die Beobachtung auch der methodischen Entwicklung erschwert und erhofft sich eine umgehende Rückkehr zum alten Berichtsformat. AbbVie betrachtet diese Information vor dem Hintergrund der Dossiererstellung oder der Studienplanung als von essenzieller Bedeutung.	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1023) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4088/2020-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Filgotinib_D-590.pdf. [Zugriffsdatum: 20.01.2021].
2. GILEAD Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 4A 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4087/2020-10-14_Modul4A_Filgotinib.pdf. [Zugriffsdatum: 28.01.2021].
3. Fiehn C, Holle J, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Zeitschrift für Rheumatologie. 2018;77(2):35-53.
4. IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=144030>. [Zugriffsdatum: 22.01.2021].
5. Aletaha D, Landewe R, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. Annals of the Rheumatic Diseases. 2008;67(10):1360-4.
6. Wells GA, Tugwell P, et al. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. Journal of Rheumatology. 1993;20(3):557-60.
7. Strand V, Burmester GR, et al. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. Rheumatology (Oxford, England). 2012;51(10):1860-9.
8. Ward MM, Guthrie LC, et al. Clinically important changes in short form 36 health survey scales for use in rheumatoid arthritis clinical trials: the impact of low responsiveness. Arthritis Care & Research. 2014;66(12):1783-9.

5.9 Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	05.02.2021
Stellungnahme zu	Filgotinib (Jyseleca®)
Stellungnahme von	Galapagos Biopharma Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Erreichen einer möglichst raschen und anhaltenden klinischen Remission (oder niedrigen Krankheitsaktivität) ist das Behandlungsziel für alle Patienten mit rheumatoider Arthritis [1, 2]. Trotz der Fortschritte in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis gibt es Patienten, die diese Therapieziele nicht erreichen. Sie sprechen nicht oder nicht dauerhaft auf die Behandlung an oder vertragen die Behandlung nicht. Bei Patienten, die das Behandlungsziel nicht erreichen, muss die Behandlung eskaliert und in der Regel die Therapie gewechselt werden – zu einer Behandlung mit einem anderen Wirkmechanismus, ggf. auch innerhalb derselben Substanzklasse [2]. Daher besteht ein Bedarf an neuen therapeutischen Alternativen, die eine erhebliche Wirksamkeit – einschließlich der Wirkung auf die Krankheitsaktivität und des Schutzes vor einem Fortschreiten der Gelenkschädigung – mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil bieten. Filgotinib (Jyseleca®) adressiert diesen therapeutischen Bedarf: Filgotinib ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Filgotinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden [3].	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zur Kommentierung wird auf die identische Stellungnahme der Firma Gilead auf S. 82 ff. verwiesen.

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Filgotinib einmal täglich wurde in drei Phase-III-Studien (FINCH 1, FINCH 2 und FINCH 3) beurteilt [4-6]. In der für die Nutzenbewertung relevanten FINCH 1-Studie zeigte Filgotinib, bei Patienten, die unzureichend auf MTX angesprochen hatten, einen therapeutischen Vorteil gegenüber dem Therapiestandard Adalimumab. Der Vorteil bestand insbesondere im Hinblick auf die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität, (Low Disease Activity, LDA) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCL] ≥ 60 ml/min). Dieser Vorteil zeigte sich in den 52-Wochen-Daten. Bis Woche 52 wurden zudem keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu Woche 24 beobachtet. Auch in den anderen Phase-III-Studien (FINCH 2 und FINCH 3), die nicht Teil dieser Nutzenbewertung sind, erwies sich Filgotinib als wirksam und verträglich. In allen Phase-III-Studien erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Filgotinib 200 mg plus MTX oder einem anderen csDMARD behandelten Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität und/oder Remission (DAS28[CRP] $\leq 3,2$ und DAS28[CRP] $< 2,6$) in den Wochen 12 und 24 im Vergleich zu Patienten mit Placebo- oder MTX-Behandlung [3]. In einer offenen Phase-II-Langzeitfortsetzungsstudie (DARWIN 3) wurde ein anhaltendes und dauerhaftes Ansprechen beobachtet, wobei das ACR20/50/70-Ansprechen bei Patienten, die Filgotinib 200 mg als Monotherapie oder mit MTX-Basistherapie erhielten, über den gesamten Beobachtungszeitraum (bis zu 3 Jahre) aufrechterhalten wurde [3].	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der für die Nutzenbewertung relevanten Population (Fragestellung 2 der Nutzenbewertung) - <i>bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs), angezeigt ist</i> - wird auf Basis der FINCH 1-Studie vom IQWiG ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX abgeleitet.¹⁷ Die vom IQWiG beschriebenen Limitationen der Studie FINCH 1 im Studienarm Filgotinib 200 mg +MTX haben keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse, was aus ergänzenden Analysen, die in Adressierung der Kritikpunkte des IQWiG durchgeführt wurden, ableitbar ist (s. detaillierte Stellungnahme). Demnach können die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die vom IQWiG definierte Zielpopulation übertragen werden. Die Aussagesicherheit ist hoch, die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen somit gerechtfertigt. Insgesamt ist Filgotinib eine wirksame und verträgliche Therapieoption mit konsistenten und positiven Behandlungseffekten, die sich in den ergänzenden Analysen bestätigen. In der FINCH 1-Studie erreichen mit Filgotinib in Kombination mit MTX signifikant mehr Patienten ihr Therapieziel. Dies ist sowohl für die aktuelle körperliche Gesundheit der	

¹⁷ Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. leichter Nierenfunktionsstörung (CrCL ≥ 60 ml/min).

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten von Bedeutung als auch langfristig, da hierdurch Gelenkschäden vermieden werden [7].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22 S. 34	Limitationen der Studie FINCH 1 <u>Anmerkung:</u> „Für einen insgesamt unbekannten Anteil an Patientinnen und Patienten erfolgte die Behandlung im Studienarm Filgotinib 200 mg + MTX nicht zulassungskonform.“ Das IQWiG nennt hierfür drei Kriterien: Die Begleitbehandlung mit den csDMARDs Hydroxychloroquin oder Chloroquin, Alter ≥75 Jahre und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung. „Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich auf Basis des CDAI ≤10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ <u>Position Galapagos:</u> Der Anteil der Patienten, die der vom IQWiG definierten Zielpopulation entsprechen, beträgt im Filgotinib 200 mg-Arm 80,4% und im Adalimumab-Arm 82,5%. Für die vom IQWiG definierte Zielpopulation wurden Analysen durchgeführt und werden im Rahmen der Stellungnahme eingereicht	Zur Kommentierung wird auf die identische Stellungnahme der Firma Gilead auf S. 82 ff. verwiesen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[8]. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse wird im Folgenden dargestellt. Zunächst wird zu den vom IQWiG vorgenommenen Einschränkungen Stellung genommen. <i>Begleitbehandlung mit den csDMARDs Hydroxychloroquin oder Chloroquin:</i> In der Studie FINCH 1 erhielten 13,5% der Patienten im Filgotinib 200 mg-Arm und 12,0% der Patienten im Adalimumab-Arm eine Begleitbehandlung mit Hydroxychloroquin oder Chloroquin [9]. Da nur ein kleiner Anteil der Patienten als Begleitmedikation Hydroxychloroquin oder Chloroquin erhielt, der Gebrauch von Hydroxychloroquin oder Chloroquin zwischen den Behandlungsgruppen nahezu gleich verteilt war und Hydroxychloroquin oder Chloroquin einen bekanntermaßen eher schwachen Effekt auf die rheumatoide Arthritis haben [10], ist davon auszugehen, dass sich durch die (nicht zulassungskonforme) Begleitmedikation mit Hydroxychloroquin oder Chloroquin kein relevanter Einfluss auf die Behandlungseffekte ergibt. Auch die aktuellen deutschen Leitlinienempfehlungen sehen für Hydroxychloroquin oder Chloroquin keine zu den anderen csDMARDs vergleichbare Wirksamkeit. Die S2e-Leitlinie bezeichnet die Wirkstoffe Hydroxychloroquin und Chloroquin nicht als gleichwertige Alternative und empfiehlt lediglich Sulfasalazin und Leflunomid als	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alternativen zu MTX in der Behandlung mit csDMARDs. Nur in Ausnahmefällen könnten Hydroxychloroquin oder Chloroquin verwendet werden, beispielsweise wenn ein kardioprotektiver Effekt erforderlich ist [7]. <i>Alter ≥75 Jahre:</i> In der Studie FINCH 1 waren 2,7% der Patienten im Filgotinib 200 mg-Arm und 4,3% der Patienten im Adalimumab-Arm 75 Jahre oder älter [11]. Der Anteil der nicht zulassungskonform behandelten Patienten liegt jeweils in dem Bereich, den auch das IQWiG auf Basis der bisher vorliegenden Daten abgeschätzt hatte (<5%). Daher ist davon auszugehen, dass sich kein relevanter Einfluss auf die Behandlungseffekte ergibt. Die Empfehlung in der Fachinformation von Filgotinib, eine Anfangsdosis von 100 mg Dosis für ≥75-Jährige zu verwenden, resultiert aus der begrenzten klinischen Erfahrung mit Filgotinib bei ≥75-Jährigen und der Nutzen-Risiko-Bewertung von Filgotinib, die im EPAR beschrieben ist [10]. Da, wie im EPAR ausgeführt ist, sowohl die 100 mg- als auch die 200 mg-Dosis von Filgotinib nachweislich wirksam sind, wird der Nutzen einer Empfehlung der 200 mg-Dosis für alle älteren Patienten als nicht risikoüberwiegend angesehen [10]. Die in der Fachinformation verwendete Empfehlung für die 100 mg-Dosis von Filgotinib als	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anfangsdosis für ≥75-Jährige resultierte erst aus dem Zulassungsverfahren und konnte daher noch nicht bei Durchführung der FINCH 1-Studie berücksichtigt werden. Daher wurden die ≥75-Jährigen, wie das IQWiG richtig anmerkt, „nicht zulassungskonform“ behandelt. In der Praxis ist aber davon auszugehen, dass sich die Behandler an den Empfehlungen der Fachinformation orientieren werden. <i>Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung:</i> In der Studie FINCH 1 hatten 5,5% der Patienten im Filgotinib 200 mg-Arm und 3,7% der Patienten im Adalimumab-Arm eine eingeschränkte Nierenfunktion [12]. Aufgrund des niedrigen Anteils von Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion in der FINCH 1-Studie (5,5% im Filgotinib 200 mg-Arm und 3,7% im Adalimumab-Arm) ist davon auszugehen, dass sich kein relevanter Einfluss auf die Behandlungseffekte ergibt. Der niedrige Anteil von nicht zulassungskonform behandelten Patienten sowie die Behandlungseffekte, die in der ergänzenden Analyse der FINCH 1-Studie gezeigt werden, stützen die Argumentation des pU und des IQWiG, dass auf Basis dieser Studie Aussagen zum Zusatznutzen für Filgotinib ableitbar sind.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse für Patienten, der vom IQWiG definierten Zielpopulation • ohne Begleitmedikation mit (Hydroxy-)Chloroquin • unter 75 Jahren • ohne mittlere bis schwere Nierenfunktionsstörung Die demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale sind auch in der vom IQWiG definierten Zielpopulation zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar [8].	Zur Kommentierung wird auf die identische Stellungnahme der Firma Gilead auf S. 82 ff. verwiesen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	Tabelle 1: Ergebnisse für Morbidität – Erreichen des Therapieziels zu Woche 52 (Responderanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINCH 1, vom IQWiG definierte Zielpopulation) <table><tr><th>Endpunkte</th><th>Filgotinib (N=382) n (%)</th><th>Adalimumab (N=268) n (%)</th><th>Behandlungseffekt RR [95%-KI]; p-Wert</th></tr><tr><td colspan="4">Remission</td></tr><tr><td>CDAI ≤2,8</td><td>118 (30,9)</td><td>63 (23,5)</td><td>1,31 [1,01; 1,70]; 0,041</td></tr><tr><td>SDAI ≤3,3</td><td>119 (31,2)</td><td>67 (25,0)</td><td>1,25 [0,97; 1,60]; 0,087</td></tr><tr><td>Boolesche Remission</td><td>89 (23,3)</td><td>47 (17,5)</td><td>1,34 [0,98; 1,83]; 0,069</td></tr><tr><td colspan="4">Niedrige Krankheitsaktivität</td></tr><tr><td>CDAI ≤10</td><td>267 (69,9)</td><td>165 (61,6)</td><td>1,13 [1,01; 1,26]; 0,039</td></tr><tr><td>SDAI ≤11</td><td>269 (70,4)</td><td>160 (59,7)</td><td>1,17 [1,04; 1,32]; 0,007</td></tr><tr><td>DAS28 (CRP) ≤3,2</td><td>266 (69,6)</td><td>156 (58,2)</td><td>1,19 [1,06; 1,34]; 0,004</td></tr><tr><td colspan="4">Quelle: [8]</td></tr></table>	Endpunkte	Filgotinib (N=382) n (%)	Adalimumab (N=268) n (%)	Behandlungseffekt RR [95%-KI]; p-Wert	Remission				CDAI ≤2,8	118 (30,9)	63 (23,5)	1,31 [1,01; 1,70]; 0,041	SDAI ≤3,3	119 (31,2)	67 (25,0)	1,25 [0,97; 1,60]; 0,087	Boolesche Remission	89 (23,3)	47 (17,5)	1,34 [0,98; 1,83]; 0,069	Niedrige Krankheitsaktivität				CDAI ≤10	267 (69,9)	165 (61,6)	1,13 [1,01; 1,26]; 0,039	SDAI ≤11	269 (70,4)	160 (59,7)	1,17 [1,04; 1,32]; 0,007	DAS28 (CRP) ≤3,2	266 (69,6)	156 (58,2)	1,19 [1,06; 1,34]; 0,004	Quelle: [8]				
Endpunkte	Filgotinib (N=382) n (%)	Adalimumab (N=268) n (%)	Behandlungseffekt RR [95%-KI]; p-Wert																																							
Remission																																										
CDAI ≤2,8	118 (30,9)	63 (23,5)	1,31 [1,01; 1,70]; 0,041																																							
SDAI ≤3,3	119 (31,2)	67 (25,0)	1,25 [0,97; 1,60]; 0,087																																							
Boolesche Remission	89 (23,3)	47 (17,5)	1,34 [0,98; 1,83]; 0,069																																							
Niedrige Krankheitsaktivität																																										
CDAI ≤10	267 (69,9)	165 (61,6)	1,13 [1,01; 1,26]; 0,039																																							
SDAI ≤11	269 (70,4)	160 (59,7)	1,17 [1,04; 1,32]; 0,007																																							
DAS28 (CRP) ≤3,2	266 (69,6)	156 (58,2)	1,19 [1,06; 1,34]; 0,004																																							
Quelle: [8]																																										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	CDAI: Clinical Disease Activity Index; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; Auch für die vom IQWiG definierte Zielpopulation zeigen sich - analog zur gesamten Studienpopulation - bei Remission und niedriger Krankheitsaktivität durchweg positive und konsistente Ergebnisse der Behandlung mit Filgotinib (vgl. Tabelle 1). Sowohl für Remission als auch niedrige Krankheitsaktivität (gemessen mit dem CDAI) zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile der Behandlung mit Filgotinib. Die Ergebnisse des SDAI, der booleschen Remission und des DAS28 (CRP) stützen diese positiven Ergebnisse. Die zugehörigen Subgruppenanalysen zeigen keine Effektmodifikationen [8]. Daher wird sowohl für Remission als auch niedrige Krankheitsaktivität ein Zusatznutzen von geringem Ausmaß abgeleitet. Für weitere Endpunkte zur Wirksamkeit zeigten sich in der Studienpopulation keine relevanten Behandlungseffekte [12]. Aufgrund der Pandemie-bedingten Einschränkungen bei der zuständigen Abteilung für Biostatistik in der amerikanischen Firmenzentrale von Gilead Sciences und der Kürze der Zeit konnten für diese Endpunkte bis zur Einreichung der Stellungnahme keine	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	Analysen erstellt werden. Bis zur mündlichen Anhörung werden diese jedoch vorliegen und können bei Bedarf nachgereicht werden. Tabelle 2: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINCH 1 vom IQWiG definierte Zielpopulation) <table><tr><th>Endpunkte</th><th>Filgotinib (N=382) n (%)</th><th>Adalimumab (N=268) n (%)</th><th>Behandlungseffekt RR [95%-KI]; p-Wert^a</th></tr><tr><td>UE</td><td>275 (72,0)</td><td>189 (70,5)</td><td>1,02 [0,92; 1,13]; 0,685</td></tr><tr><td>SUE</td><td>25 (6,5)</td><td>17 (6,3)</td><td>1,03 [0,57; 1,87]; 0,918</td></tr><tr><td>UE vom Grad ≥3</td><td>44 (11,5)</td><td>22 (8,2)</td><td>1,40 [0,86; 2,28]; 0,173</td></tr><tr><td>UE, die zum Therapieabbruch führten</td><td>17 (4,5)</td><td>13 (4,9)</td><td>0,92 [0,45; 1,86]; 0,811</td></tr><tr><td>UE, die zum Tod führten^b</td><td>2 (0,5)</td><td>0 (0,0)</td><td>3,51 [0,17; 72,81]; 0,417</td></tr></table>	Endpunkte	Filgotinib (N=382) n (%)	Adalimumab (N=268) n (%)	Behandlungseffekt RR [95%-KI]; p-Wert ^a	UE	275 (72,0)	189 (70,5)	1,02 [0,92; 1,13]; 0,685	SUE	25 (6,5)	17 (6,3)	1,03 [0,57; 1,87]; 0,918	UE vom Grad ≥3	44 (11,5)	22 (8,2)	1,40 [0,86; 2,28]; 0,173	UE, die zum Therapieabbruch führten	17 (4,5)	13 (4,9)	0,92 [0,45; 1,86]; 0,811	UE, die zum Tod führten ^b	2 (0,5)	0 (0,0)	3,51 [0,17; 72,81]; 0,417	
Endpunkte	Filgotinib (N=382) n (%)	Adalimumab (N=268) n (%)	Behandlungseffekt RR [95%-KI]; p-Wert ^a																							
UE	275 (72,0)	189 (70,5)	1,02 [0,92; 1,13]; 0,685																							
SUE	25 (6,5)	17 (6,3)	1,03 [0,57; 1,87]; 0,918																							
UE vom Grad ≥3	44 (11,5)	22 (8,2)	1,40 [0,86; 2,28]; 0,173																							
UE, die zum Therapieabbruch führten	17 (4,5)	13 (4,9)	0,92 [0,45; 1,86]; 0,811																							
UE, die zum Tod führten ^b	2 (0,5)	0 (0,0)	3,51 [0,17; 72,81]; 0,417																							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Quelle: [8] a: unstratifizierte Analysen b: Patienten der Zielpopulation mittels der Listings des CSR identifiziert RR: relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (vgl. Tabelle 2) zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Daher kann hierfür analog zur gesamten Studienpopulation kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Analysen zu unerwünschten Ereignissen nach SOC/PT werden ebenfalls bis zur mündlichen Anhörung vorliegen und können bei Bedarf nachgereicht werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die vom IQWiG beschriebenen Limitationen der Studie FINCH 1 haben keinen relevanten Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können auf die vom IQWiG definierte Zielpopulation übertragen werden. Für die vom IQWiG definierte Zielpopulation zeigt sich sowohl bei Remission als auch bei niedriger Krankheitsaktivität ein Zusatznutzen von Filgotinib. Die Aussagesicherheit ist hoch; die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen somit gerechtfertigt.	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30	Verzerrungspotential der Endpunkte zur Remission aufgrund des Anteils imputierter Werte <u>Anmerkung:</u> „Für die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten, abgesehen von den beiden oben genannten Endpunkten zu den Gelenken, wird das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pU als hoch eingestuft. Grund dafür ist ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die wegen fehlender Werte oder aufgrund von Abbruch der Studienmedikation als Non-Responder (>10% in beiden Studienarmen) gewertet wurden“ <u>Position Galapagos:</u> Gemäß dem statistischen Analyseplan wurden fehlende Werte und Werte von Patienten, die die Studienmedikation abbrachen als Non-Responder imputiert. Die Non-Responder-Imputation (NRI) ist eine gängige und akzeptierte Methode zur Imputation fehlender Werte. Auch in früheren Nutzenbewertungen in der rheumatoiden Arthritis wurde NRI verwendet [13-15].	Zur Kommentierung wird auf die identische Stellungnahme der Firma Gilead auf S. 82 ff. verwiesen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Anteil an Patienten, die in der Studie FINCH 1 die Studienmedikation bis Studienende abbrechen, liegt in der Studie FINCH 1 mit 16,2% im Filgotinib 200 mg-Arm bzw. 18,2% im Adalimumab-Arm auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau. In der Studie RA-BEAM zu Baricitinib brachen bis Woche 52 16,6% der Patienten im Baricitinib-Arm und 25,9% der Patienten im Adalimumab-Arm die Studienmedikation ab [13]. In der Studie ORAL STANDARD zu Tofacitinib brachen bis Woche 52 26,5% der Patienten im Tofacitinib-Arm und 20,6% der Patienten im Adalimumab-Arm die Studienmedikation ab [16]. In der Studie ORAL STRATEGY zu Tofacitinib zeigten sich ebenfalls Therapieabbrüche von etwa 19% [17]. Auch im Vergleich mit ähnlichen Studien liegt der Anteil der Therapieabbrüche in der Studie FINCH 1 somit bei einem vergleichsweise niedrigen Wert. Die Anzahl imputierter Werte beim CDAI zu Woche 52 in der Studie FINCH 1 deckt sich bis auf einen Patienten mit der Anzahl Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben, daher ist der Abbruch der Studienmedikation bei nahezu allen Patienten der Grund für die Imputation. Hinzu kommt, dass einige der Therapieabbrüche in der Studie FINCH 1 aufgrund mangelnder Wirksamkeit erfolgt sind (6,1% der Patienten im Filgotinib 200 mg-Arm und 4,2% im Adalimumab-Arm). Bei diesen ist gemäß der Einschätzung des IQWiG im Verfahren zu Baricitinib „Für den Endpunkt Remission [...] der verzerrende Einfluss des Anteils an Patienten, die die Therapie oder Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abbrechen oder eine Rescue-	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie begannen, auf das Ereignis als gering eingestuft. Für diesen Endpunkt wurde es als unwahrscheinlich angesehen, dass Patienten, die aus den oben genannten Gründen als Non-Responder ersetzt wurden, eine Remission erreicht hätten, wären sie bei der ihnen durch Randomisierung zugeteilten Therapie geblieben.“ [18]. Im Filgotinib 200 mg-Arm der Studie FINCH 1 haben 6,1% der Patienten wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen, so dass der Anteil an imputierten Werten aus anderen Gründen, als mangelnde Wirksamkeit, bei 10% liegt [9]. Im Adalimumab-Arm liegt der Anteil Patienten, bei denen aus anderen Gründen als mangelnde Wirksamkeit imputiert wurde, bei 11%. Der Anteil Werte, die aus anderen Gründen als mangelnde Wirksamkeit imputiert wurden liegt damit marginal über den vom IQWiG genannten 10%. Die geringfügige Überschreitung dieser Schwelle ist nicht dazu geeignet, ein erhöhtes Verzerrungspotential zu begründen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus den oben genannten Gründen, kommt Galapagos zu dem Schluss, dass der Anteil, der als Non-Responder imputierten Werte, keine Erhöhung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt klinische Remission bewirkt.	

Literaturverzeichnis

1. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1-26.
2. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020.
3. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Jyseleca® 100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: September. 2020.
4. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2021.
5. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, Ching DWT, Stohl W, Kay J, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2021.
6. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(4):315-25.
7. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol.* 2018;77(Suppl 2):35-53.
8. Gilead Sciences Inc. Zusatzanalysen zur Studie FINCH 1 für die Stellungnahme: IQWiG-definierte Zielpopulation. 2021.
9. Gilead Sciences Inc. Clinical Study Report. A Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Filgotinib Administered for 52 weeks in Combination with Methotrexate to Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate. GS-US-417-0301 (FINCH 1). 2019.
10. European Medicines Agency (EMA). EPAR - CHMP Assessment Report Jyseleca. International non-proprietary name: filgotinib. Procedure No. EMEA/H/C/005113/0000. 2020.
11. Gilead Sciences Inc. Zusatzanalysen zur Studie FINCH 1 für die Stellungnahme: Demographics and Other Baseline Characteristics 75 year cut-off. 2020.
12. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Filgotinib (Jyseleca®) RA. Modul 4A. 2020.
13. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Baricitinib (Olumiant®) RA. Modul 4A. 2017.
14. 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 – Upadacitinib. 2020.
15. AbbVie Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Upadacitinib (RINVOQ®). Modul 4A. 2020.

16. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Tofacitinib (XELJANZ®). Modul 4A. 2017.
17. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Tofacitinib (XELJANZ®) RA. Neubewertung nach Fristablauf. Modul 4A. 2018.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 521 Baricitinib (Rheumatoide Arthritis). Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 2017.

5.10 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

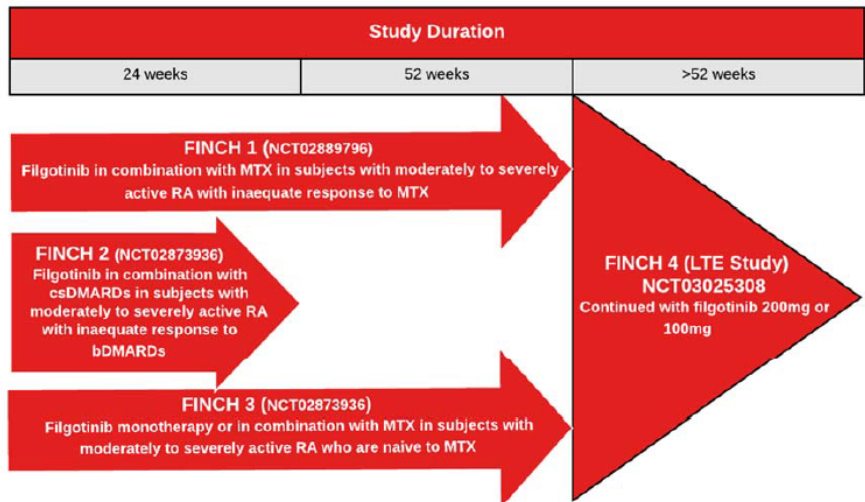
Datum	05.02.2021
Stellungnahme zu	Filgotinib / Jyseleca® (2020-10-15-D-590)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

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 Filgotinib zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel • Leflunomid (Leflunomid medac) [1], • Methotrexat (metex®, Trexject®, MTX medac, Methotrexat medac) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertipen [2] [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 Gilead Sciences GmbH bzw. Gilead Sciences Ireland UC [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 Filgotinib bereits im "Juni 2019" abgeschlossen wurde und damit auch keine Informationen aus dem Nutzenbewertungsverfahren Upadacitinib enthält.	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

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: 2019 update. Annals of the Rheumatic Diseases 2020 [14], • NICE, Filgotinib for treating moderate to severe rheumatoid arthritis. Single technology appraisal. Committee Papers. 2021 [15].	praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.
3) Mit weiterem Erstaunen möchte Medac anmerken, dass der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Studiendaten zu FINCH 1 zur Bewertung vorgelegt hat, nicht aber zu FINCH 2 und FINCH 3 [8] [13]. Es ist bedauerlich, dass somit vorhandene klinische Evidenz zu Filgotinib, die Bestandteil im soeben abgeschlossenen HTA-Verfahren vor dem britischen NICE war [15] sowie Bestandteil der Fachinformation von Jyseleca® ist [16], im deutschen Nutzenbewertungsverfahren nicht zur Auswertung kommt.	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 entnehmen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Figure 3. Overview of the filgotinib clinical trial programme  The diagram illustrates the clinical trial programme for filgotinib. It features a horizontal timeline at the top divided into three segments: '24 weeks', '52 weeks', and '>52 weeks'. Below this, three parallel horizontal arrows represent the progression of three trials: FINCH 1 (NCT02889796), FINCH 2 (NCT02873936), and FINCH 3 (NCT02873936). All three trials converge into a large, red, right-pointing arrow labeled 'FINCH 4 (LTE Study) NCT03025308', which is associated with the '>52 weeks' duration. The text within the arrows describes the trial phases and patient populations: FINCH 1 and 2 involve combination therapy with MTX or csDMARDs, while FINCH 3 involves monotherapy or combination with MTX. The FINCH 4 study continues with filgotinib at 200mg or 100mg. DMARDs, disease modifying anti-rheumatic drugs; bDMARDs, biologic DMARDs, csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; LTE, long-term extension; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis	
4) Für die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte Fragestellung 1 für Filgotinib (Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben) hat der pharmazeutische Hersteller Gilead keine Evidenz	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 entnehmen.

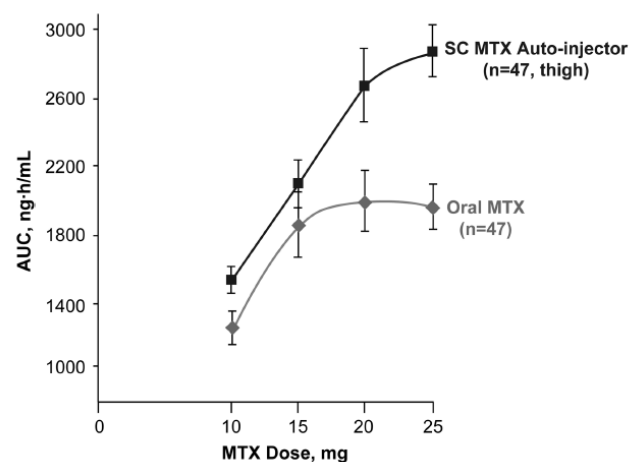
Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für einen direkten Vergleich vorgelegt und beansprucht deshalb keinen Zusatznutzen [8] .	
5) Wann für die Patientenpopulation der Fragestellung 1 (siehe Punkt 4) und der Fragestellung 2 der Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs beziehungsweise tsDMARDs angezeigt ist, sollte nach Einschätzung von Medac sowohl mit der aktualisierten europäischen als auch deutschen Behandlungsleitlinie erfolgen [14] [17]. Die aktualisierten EULAR Empfehlungen lauten zum angemessenen therapeutischen Einsatz von Methotrexat: „Methotrexate (MTX) should be part of the first treatment strategy“ Und in demselben Abschnitt darüber hinaus präziser: MTX “should be escalated to a weekly dose of about 0.3 mg/kg and that this escalation should be done within 4–6 weeks.“ [14] Dies bedeutet gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017 mittels Onlineabfrage am 01.02.2021 bei einem durchschnittlichen erwachsenen weiblichen Körpergewicht von 68,7 kg eine Methotrexatdosierung von 20,6 mg/w und bei einem durchschnittlichen erwachsenen männlichem Körpergewicht von 85 kg eine Methotrexatdosierung von 25,5 mg/w. Die DGRh Empfehlungen lauten zum angemessenen therapeutischen Einsatz von Methotrexat [17]: „Wenn nach spätestens 12 Wochen unter <i>optimierter Starttherapie</i> noch kein adäquates Therapieansprechen bzw. wenn spätestens nach 24 Wochen noch keine Remission erreicht werden konnte, muss die Therapie angepasst werden“.	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 entnehmen.

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„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.“	
6) Damit folgen sowohl die europäische als auch deutsche Behandlungsleitlinie [14] [17] den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen, dass Methotrexat schnell in der Dosierung eskaliert werden sollte und insbesondere parenterales Methotrexat in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen besser bioverfügbar ist, eine höhere Wirksamkeit erzielt und zudem besser verträglich ist [18] [19] [20] [21]. Eine höhere Effektivität mit der subkutanen Gabe von Methotrexat bei Dosierungen $\leq 15\text{mg/Woche}$ darf daher inzwischen als etabliert	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 entnehmen.

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
gelten [19] und entspricht damit dem Verständnis eines optimalen Einsatzes dieser ‚anchor drug‘ gemäß der Behandlungsleitlinien.  <table><caption>Approximate data from the graph</caption><thead><tr><th>MTX Dose (mg)</th><th>SC MTX Auto-injector (n=47, thigh) AUC (ng·h/mL)</th><th>Oral MTX (n=47) AUC (ng·h/mL)</th></tr></thead><tbody><tr><td>10</td><td>~1550</td><td>~1250</td></tr><tr><td>15</td><td>~2100</td><td>~1850</td></tr><tr><td>20</td><td>~2650</td><td>~1950</td></tr><tr><td>25</td><td>~2850</td><td>~1900</td></tr></tbody></table>	MTX Dose (mg)	SC MTX Auto-injector (n=47, thigh) AUC (ng·h/mL)	Oral MTX (n=47) AUC (ng·h/mL)	10	~1550	~1250	15	~2100	~1850	20	~2650	~1950	25	~2850	~1900	
MTX Dose (mg)	SC MTX Auto-injector (n=47, thigh) AUC (ng·h/mL)	Oral MTX (n=47) AUC (ng·h/mL)														
10	~1550	~1250														
15	~2100	~1850														
20	~2650	~1950														
25	~2850	~1900														
7) Von daher ist bei der Studie FINCH 1 die Folsäure-Substitution in Begleitung der MTX-Gabe grundsätzlich zu begrüßen, jedoch die orale Therapie von Methotrexat in Form von 2,5mg-Tabletten in Deutschland gänzlich unüblich und die volle Wirkung nicht ausschöpfend [22].	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 entnehmen.															
8) Medac vermisst daher die Berücksichtigung der optimierten Starttherapie sowohl in der Herleitung der Patientenpopulationen des pharmazeutischen Herstellers als auch in der Kritik durch das IQWiG. Die in dieser Nutzenbewertung dargelegte Patientenpopulationen A und B erscheinen Medac daher unter																

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.“ [23]	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2017
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel Juli 2020
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel Juli 2020
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel Oktober 2019
- [8] Gilead Sciences GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Filgotinib (Jyseleca®). Modul 1, o.O. 2020
- [9] Gilead Sciences GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Filgotinib (Jyseleca®). Modul 2, o.O. 2020
- [10] Gilead Sciences GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Filgotinib (Jyseleca®). Modul 3A, o.O. 2020
- [11] Gilead Sciences GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Filgotinib (Jyseleca®). Modul 4A, o.O. 2020
- [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: Filgotinib, o.O. 2019
- [13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2021 (= IQWiG-Berichte Nr. 1023)
- [14] Smolen JS et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:685-699
- [15] National Institute for Health and Care Excellence, Filgotinib for treating moderate to severe rheumatoid arthritis [ID1632]. Single technology appraisal. Committee Papers, o.O. 2021
URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10541/documents/committee-papers>
[Zugriff: 01.02.2021]
- [16] GILEAD Sciences GmbH, Fachinformation Jyseleca® Filmtabletten, Martinsried September 2020
- [17] Fiehn C et al., S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol. 2018;77(Suppl 2):35-53
- [18] 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

- [19] 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
- [20] Pichlmeier U, Heuer KU, Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:563-571
- [21] 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
- [22] ClinicalTrials.gov, Filgotinib in Combination With Methotrexate in Adults With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate (FINCH 1) [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02889796]
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02889796> [Zugriff: 01.02.2021]
- [23] Krüger K., Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis und ihrer Komorbiditäten. *Internist.* 2018;59:341-351

5.11 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Datum	05.02.2021
Stellungnahme zu	Filgotinib /Jyseleca
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Prof. Klaus Krüger Prof. Matthias Schneider

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Ziel der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) ist nach den aktuell gültigen Leitlinien (1,2) die Remission. In diesen Leitlinien gelten JAK-Inhibitoren (JAKi) heute als gleichwertige Alternative zu den Biologika (bDMARD). In kontrollierten Studien mit Head-to-head-Vergleich zwischen JAKi und bDMARD finden sich sogar Hinweise darauf, dass JAKi Vorteile aufweisen, so z.B. in der RA BEAM-Studie (Baricitinib vs. Adalimumab, 3) oder in der SELECT COMPARE-Studie (Upadacitinib vs. Adalimumab, 4). Nach Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib hat im Oktober 2020 mit Filgotinib eine vierte Substanz mit dem Wirkprinzip der JAK-Inhibition eine Zulassung für die Behandlung der RA erhalten. Im Rahmen des Arzneimittelneuordnungsgesetzes liegt jetzt eine Nutzenbewertung für Filgotinib (rheumatoide Arthritis) gemäß § 35a SGB V vor (IQWiG-Berichte Nr. 1023, Lit 5) vor, die Gegenstand der nachfolgenden Stellungnahme der DGRh ist. Das Ziel des vorliegenden IQWiG-Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) im Vergleich mit der zweckmäßigen	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Bewertung erfolgte für drei Patientengruppen, von denen für die erste (Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 csDMARD inklusive MTX ansprachen oder diese nicht vertragen haben) keine Daten vorlagen. Leitliniengemäß (1) werden solche Patienten in der Regel zunächst mit einem zweiten csDMARD- (bzw. csDMARD-Kombi-) behandelt. Diese spezielle Situation war dementsprechend auch keine Indikation in den Zulassungsstudien, somit gab es auch keine Hinweise eines Zusatznutzens von Filgotinib für solche Patienten. Ebenso wurden keine Studiendaten für die Fragestellung 3 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs und / oder tsDMARDs) zur Bewertung vorgelegt, dementsprechend konnte auch für diese Fragestellung kein Zusatznutzen ermittelt werden.	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Jyseleca mit dem Wirkstoff Filgotinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.“ Für die Nutzenbewertung wurden sechs Patientengruppen unterschieden: <u>Patientengruppe a1)</u> Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Patientengruppe a2)</u>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Nutzenbewertung erfolgte daher schwerpunktmäßig für die Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist). Hier wurde mit FINCH 1 eine Studie vorgelegt, die für die Nutzenbewertung Daten lieferte (6). Bei FINCH 1 handelte es sich um eine 4-armige, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Filgotinib in 2 Dosierungen (200 mg bzw. 100 mg) mit Adalimumab und Placebo, jeweils in Kombination mit MTX. Von den insgesamt 957 in dieser Studie mit Filgotinib behandelten Patienten wurden nur die 477 für die Bewertung herangezogen, die mit der Dosis 200 mg behandelt worden waren. Da ein unbekannter Anteil dieser Patienten zusätzlich Hydroxychloroquin (HQC) als Kombinationspartner erhielt - hierbei handelt es sich um eine nicht zulassungskonforme Kombination - , wurde eine reduzierte Aussagesicherheit festgestellt (Anmerkung: die spätere Publikation, 6, gibt für die mit 200 mg Filgotinib behandelte Population einen Anteil von 13.5 % mit HQC an). Dies wiederum hatte zur Folge, dass für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte z.B. für Zusatznutzen ableitbar waren. Eine weitere	Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Patientengruppe b1)</u> Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsicherheit ergab sich daraus, dass für einen ebenfalls unbekannten Anteil von Patienten, für die laut Fachinformation eine Dosisanpassung erfolgen sollte (Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten > 75 Jahre), diese Anpassung nicht erfolgte. Als primärer Endpunkt der Studie war die ACR 20-Response in Woche 12 definiert. Die vorliegende Nutzenbewertung beruhte jedoch auf der finalen Analyse dieser Studie in Woche 52, zu diesem Zeitpunkt waren noch 83,8 % der Patientinnen und Patienten mit Filgotinib 200 mg + MTX bzw. 81,8 % mit Adalimumab + MTX behandelt. Bezüglich der Auswertung der relevanten Endpunkte wurde vom IQWiG das Verzerrungspotenzial unterschiedlich bewertet: Für die Kategorien Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, aller Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen und für die Morbiditätsendpunkte druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke wurde es als niedrig eingestuft, für alle anderen Endpunkte als hoch. Als Begründung wurde angegeben, dass ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten vorlag, die wegen fehlender Werte oder aufgrund von Abbruch der Studienmedikation als Non-Responder (> 10 % in beiden Studienarmen) eingestuft wurden.	Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Patientengruppe b2)</u> Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Vergleich von Filgotinib mit Adalimumab, jeweils in Kombination mit MTX, die Ergebnisse der direkt-vergleichenden Studie FINCH1 vor. Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten in der Kategorie Morbidität für die Remission und die niedrige Krankheitsaktivität zu Woche 52 jeweils statistisch signifikante Vorteile für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Für die Morbiditätsendpunkte zum Gelenkstatus liegen jeweils statistisch signifikante Effekte zugunsten von Filgotinib + MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. Für die Endpunkte Gesundheitszustand, körperlicher Funktionsstatus, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und Fatigue zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit der angewendeten Methodik kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass sich in der Fragestellung 2 letztlich nur für den Endpunkt CDAI-Remission, in dem sich signifikante Ergebnisse zugunsten der Kombi Filgotinib + Mtx mit 29.5 % versus 22.8% für die Kombi Adalimumab + Mtx zeigten, ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib + Mtx ergab. Wegen des vom IQWiG gesehenen hohen Verzerrungspotentials beim Parameter CDAI-Remission (s.oben) wurde dieser Zusatznutzen als gering eingestuft. Für alle anderen Parameter wurde ein Zusatznutzen nicht erkannt. Dies schließt auch Parameter mit statistisch signifikanten Vorteilen wie z.B. Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke ein, wo dieser Vorteil als nicht relevant eingestuft wurde. Die mittels SDAI ermittelte statistische Überlegenheit beim Parameter niedrige Krankheitsaktivität wurde nicht bewertet, da das IQWiG für Remission und niedrige Krankheitsaktivität ausschließlich den CDAI heranzieht, weil dieser ohne im Labor gemessene Entzündungsparameter ermittelt wird. Es ist dabei zu vermerken, dass sich im Rahmen der FINCH 1-Studie beim Parameter Remission für den CDAI ein signifikantes, für den SDAI jedoch ein nicht signifikantes Ergebnis zeigte, während beim Parameter	Filgotinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX. In den Kategorien Lebensqualität sowie Nebenwirkungen lassen sich für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX zu Woche 52 jeweils keine Vor- oder Nachteile ableiten. In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 52 ausschließlich positive Effekte für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, denen keine Nachteile gegenüberstehen. atientengruppe für Filgotinib in Kombination mit MTX insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX abgeleitet. <u>Patientengruppe c1)</u> Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
niedrige Krankheitsaktivität das Ergebnis genau umgekehrt war - was nicht für eine relevante Verfälschung des Ergebnisses durch Einbeziehung von Entzündungsparametern bei dieser Substanz spricht. Der Vollständigkeit halber ist anzumerken, dass sich auch in der Rubrik Nebenwirkungen keine Unterschiede zeigten, also keine Hinweise für einen verminderten Nutzen festzustellen waren. Die DGRh kann vielen der im IQWiG-Bericht erstellten Schlußfolgerungen zustimmen. So lassen sich für die Fragestellungen 1 und 3 mangels Daten für den Nutzen von Filgotinib keine Aussagen machen. Zahlreiche sekundäre Endpunkte hatten keinen signifikanten Vorteil von Filgotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab. In einigen Parametern bot Filgotinib in der Dosis von 200 mg signifikante und klinisch relevante Vorteile im Vergleich zu Adalimumab als Vergleichstherapeutikum. Hierzu zählen für die Fragestellung 2 der CDAI im Bereich Remission, der SDAI im Bereich niedrige Krankheitsaktivität und die Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke (TJC bzw. SJC). Für den signifikanten Vorteil	pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Patientengruppe c2)</u> Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des CDAI bei Remission sehen wir - in diesem Fall im Einklang mit der Bewertung des pU - keinen Anhaltspunkt für ein hohes Verzerrungspotenzial und damit keine Abschwächung dieses Vorteils. Die Einschätzung des IQWiG, es läge ein hohes Verzerrungspotenzial vor, erstaunt hier, da eine Rate von fast 84 % Completer nach einem Jahr Behandlungsdauer eigentlich sehr hoch ist, und in der Auswertung des pU für die Analyse fehlender Werte mit der Methode der Non Responder Imputation eigentlich die konservativste Schätzung zugrunde gelegt worden war. Der SDAI wurde vom IQWiG unter dem Hinweis auf mögliche Verzerrung durch Einschluß des CRP nicht bewertet. In den Leitlinien (1,2) gelten generell DAS 28, CDAI und SDAI als valide Messinstrumente für Remission und niedrige Krankheitsaktivität, das CRP gilt dabei als wichtiges Messinstrument für Entzündung. Nur für die Interleukin 6-Rezeptoren-Blocker Tocilizumab und Sarilumab konnte schlüssig nachgewiesen werden, dass der Einfluß auf das CRP potenziell die messtechnische Rate an Remission und niedriger Krankheitsaktivität mehr erhöht, als das dem tatsächlichen Therapieerfolg entspricht. Ein solcher Effekt ist für Filgotinib nicht	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
belegt, hierzu passen die unterschiedlichen Ergebnisse für CDAI und SDAI bei Remission und niedriger Krankheitsaktivität (s.oben) in der bewerteten Studie. Wir sind daher der Ansicht, dass auch das signifikante Ergebnis zugunsten von Filgotinib für den SDAI im Parameter niedrige Krankheitsaktivität zu berücksichtigen ist. Der signifikante Vorteil für Filgotinib beim TJC und SJC wird im Bericht wegen fehlender Relevanz des zahlenmäßigen Unterschiedes im Mittelwert nicht berücksichtigt. Aus unserer Sicht existiert für die Relevanz von Unterschieden bei TJC und SJC im Mittelwert keine klare Definition - die Einschätzung ist also zumindest diskussionswürdig. Aus den genannten Gründen schätzen wir die Vorteile von Filgotinib bei den obengenannten Kriterien etwas höher ein als das IQWiG und würden bei Patientinnen/Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD/tsDMARD angezeigt ist, in Kombination mit Mtx eher einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen als für einen geringen Zusatznutzen sehen. Für den Versorgungsalltag sehen wir weitere potenzielle Vorteile von Filgotinib, die in der Bewertung des IQWiG nicht erfasst wurden. So spielt die Möglichkeit, bei RA bDMARDs oder tsDMARDs in Monotherapie, d.h. ohne Kombi mit Mtx einzusetzen eine wichtige Rolle. Mtx ist nicht allzu	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
selten kontraindiziert oder frühzeitig unverträglich, im Krankheitsverlauf entwickeln vielen Patienten eine Unverträglichkeit. Andere csDMARDs sind für die Kombi mit bDMARDs oder tsDMARDs nicht zugelassen. Das führt dazu, dass mehr als ein Drittel der bDMARD- und tsDMARD-Patienten monotherapeutisch behandelt werden (7). Deswegen ist auch eine Bewertung von neuen bDMARDs oder tsDMARDs als Monotherapie wichtig. Im vorliegenden Bericht erfolgte eine solche Bewertung nicht, weil keine geeignete Vergleichsstudie vorgelegt wurde. Für die reine Bewertung des Nutzens von Filgotinib in Monotherapie existiert jedoch die FINCH 3-Studie, die zeigt, dass die Substanz in einer Dosierung von 200 mg tgl. in Monotherapie gleich gut wirkt wie in Kombi mit Mtx (8). Dieser Nachweis ist wichtig, um den tatsächlichen Nutzen der Substanz in der Versorgungswirklichkeit zu ermitteln. Ein weiterer potenzieller Vorteil könnte innerhalb der Gruppe der tsDMARD darin liegen, dass Herpes zoster als infektiöse Komplikation unter Filgotinib seltener aufgetreten ist als unter den anderen JAK-Inhibitoren. JAK-Inhibitoren weisen - u.a. in einer aktuellen Auswertung aus dem deutschen RABBIT-Register (9) - ein um mehr als das Doppelte höheres Zoster-Risiko im Vergleich zu csDMARD und bDMARD auf (diese Auswertung erfolgte noch ohne Einschluss von Filgotinib). Zwar fehlen Head-to-head-Studien	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zwischen den einzelnen JAK-Inhibitoren, vergleicht man jedoch gepoolte Analysen der einzelnen Substanzen, so liegt innerhalb dieser Gruppe die Häufigkeit (auf der Basis der Auswertungen randomisiert-kontrollierter Studien) unter Filgotinib deutlich niedriger als unter den drei weiteren JAK-Inhibitoren (10). Zusammenfassend schätzt die DGRh aufgrund der genannten Eigenschaften Filgotinib als Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit RA ein.	

Literatur:

1. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol 2018; 77 (Suppl 2) 35 - 53.
2. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020; 79: 685 - 699.
3. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2017; 376: 652 - 662.
4. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1454 - 1462.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung Filgotinib (Rheumatoide Arthritis). IQWiG-Berichte Nr. 1023, 13.1.2021.
6. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. Ann Rheum Dis 2021; online Jan 27; doi:10.1136/annrheumdis-2020-219214.
7. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin: Ergebnisse der Kerndokumentation 2018. Bisher unpubliziert, zugänglich über https://www.drfg.de/wp-content/uploads/Ergebnisse_Kerndokumentation_2018.pdf
8. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. Ann Rheum Dis 2021, online Jan 15, 1 - 12; doi:10.1136/annrheumdis-2020-219213
9. Strangfeld A, Redeker I, Kekow J et al. Risk of Herpes Zoster in patients with rheumatoid arthritis under biological, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment. Ann Rheum Dis 2020; 79 (suppl 1), DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3171; Abstr. OP0238.
10. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. Z Rheumatol 2020; 79: 785 - 796.

5.12 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	5. Februar 2021
Stellungnahme zu	Filgotinib (rheumatoide Arthritis) Nr. 1023, A20-90, Version 1.0, Stand: 13.01.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Arzneimittel</u> Filgotinib ist ein Adenosintriphosphat(ATP)-kompetitiver und reversibler Inhibitor der Januskinasen (JAK). JAK sind eine Gruppe von Enzymen, die intrazelluläre Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind. Innerhalb des intrazellulären Signalweges phosphorylieren und aktivieren JAK Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STATs), die wiederum die Genexpression innerhalb der Zelle aktivieren. In biochemischen Assays hemmte Filgotinib bevorzugt die Aktivität von JAK1 und zeigte eine mehr als fünffach höhere Potenz für JAK1 gegenüber JAK2, JAK3 und TYK2. In Assays mit humanen Zellen inhibierte Filgotinib bevorzugt die JAK1-/JAK3-vermittelte Signalkaskade, im Vergleich zu Zytokinrezeptoren, deren Signaltransduktion über Paare von JAK2 oder JAK2/TYK2 vermittelt werden. Die Anwendung von Filgotinib führt zu einer dosisabhängigen Hemmung der IL-6-induzierten STAT1-Phosphorylierung im Gesamtblut von gesunden Probanden (1). Die IL6-Inhibition ist ein anerkanntes therapeutisches Prinzip bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (2).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 12–14	<u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Filgotinib	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:									
	<table><tr><th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr><tr><td>1</td><td>Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs^c, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben</td><td>alternative csDMARDs^c, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie</td></tr><tr><td>2</td><td>Patientinnen und Patienten für die eine erstmalige Therapie</td><td>bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol)</td></tr></table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs ^c , inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs ^c , sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	2	Patientinnen und Patienten für die eine erstmalige Therapie	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol)	d) <u>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹⁸ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben</u> - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie e) <u>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs)</u>
	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a								
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs ^c , inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs ^c , sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie									
2	Patientinnen und Patienten für die eine erstmalige Therapie	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol)									

¹⁸ 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3		mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist ^d	<u>bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist</u> - bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit f) <u>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben</u> - Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.
		Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	
	a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen. c. In der Festlegung der ZVT durch den G-BA werden csDMARDs als klassische DMARDs bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Bezeichnung csDMARDs verwendet. d. Hiervon sind sowohl Patientinnen/Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD (inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patientinnen/Patienten, die		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren csDMARDs (inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst. e. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden. bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS basierend auf 28 Gelenken; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD Bewertung der AkdÄ Einleitend ist anzumerken, dass nicht nachvollziehbar ist, warum der Wirkstoff Upadacitinib nicht wie die anderen beiden in der Indikation RA zugelassenen JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib als ZVT festgelegt wurde. <u>Fragestellung 1</u> • erwachsene Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem konventionellen synthetisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs) Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu. <u>Fragestellung 2</u> • erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist. Für Fragestellung 2 wählt der pharmazeutische Unternehmer (pU) Adalimumab + Methotrexat (MTX). Das erscheint vereinbar mit den Empfehlungen der S2e-Leitline „Therapie der rheumatoiden Arthritis	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten“ aus dem Jahr 2018, den EULAR-Empfehlungen 2019 sowie mit dem IQWiG-Report „Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis“ aus dem Jahr 2019 (2-4). Als ZVT für die Fragestellung käme auch Upadacitinib + MTX in Frage. Für Upadacitinib + MTX hat der G-BA gegenüber Adalimumab + MTX bei der frühen Nutzenbewertung im Jahr 2020 für die Fragestellung 2 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen (5) (anders als für die Vergleiche von Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX oder von Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX, für die der G-BA bisher keinen Zusatznutzen in Fragestellung 2 gesehen hat). <u>Fragestellung 3</u> • erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 15–37, S. 42	<u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte</u> Der pU legt ausschließlich Daten für Fragestellung 2 vor, und zwar die der randomisierten Studie FINCH 1, in der Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX verglichen wurden. Aus dieser vierarmigen Studie ist nur eine Teilpopulation für diese Nutzenbewertung von Relevanz: der Interventionsarm Filgotinib 200 mg + MTX und der Vergleichsarm Adalimumab + MTX. Im Folgenden sind zunächst die Charakteristika der Studie FINCH 1 dargestellt, für die Studiendauer, Dosierung u. a. nur die der relevanten Studienarme.	Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Phase-III-Studie FINCH1. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Filgotinib in zwei Dosierungen mit Adalimumab und Placebo, jeweils in Kombination mit MTX. In die Studie wurden insgesamt 1.759 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf MTX angesprochen haben. Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 3:3:2:3 auf

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einschlusskriterien der Studie • mittelschwere bis schwere RA nach ACR und EULAR-Kriterien von 2010 • ≥ 6 geschwollene und ≥ 6 druckschmerzhaft Gelenke, basierend auf 66 bzw. 68 Gelenken • entweder ≥ 1 dokumentierte Gelenkerosion und positiver Test auf Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCPs) oder ein positiver Rheumafaktor-Test oder • ≥ 3 dokumentierte Gelenkerosionen, wenn beide Tests negativ sind oder ein C-reaktives-Protein (CRP)-Wert von ≥ 6 mg/l • MTX zuvor nicht ausreichend, dabei kontinuierliche Einnahme von MTX ≥ 12 Wochen und in stabiler Dosierung ≥ 4 Wochen (7,5–25 mg wöchentlich) vor Gabe der Studienmedikation • Hydroxychloroquin ≤ 400 mg/d oder Chloroquin ≤ 250 mg/d bei stabiler Dosierung erlaubt • Prednison ≤ 10 mg/d oder Äquivalent in stabiler Dosis erlaubt Studiendesign • vierarmig, randomisiert, doppelblind, parallel • Randomisierungsverhältnis 3:2 (Intervention:Vergleich) • 303 Zentren in 30 Staaten in aller Welt • Stratifizierung nach Region, vorheriger Therapie mit bDMARD (ja/nein) und Rheumafaktor oder Anti-CCP-Antikörper Studiendauer • Screening (Dauer unbekannt)	die vier Behandlungsarme Filgotinib 200 mg + MTX (N = 477), Filgotinib 100 mg + MTX (N = 480), Adalimumab + MTX (N = 325) und Placebo + MTX (N = 477) randomisiert. Neben der Vorbehandlung mit bDMARD (ja / nein) und dem Vorliegen von Rheumafaktor oder Anti-CCP-Antikörpern wurde dabei nach geografischer Region stratifiziert. Die geplante doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase betrug 52 Wochen. Nach Studienende konnten die Patienten der Filgotinib-Studienarme ihre Therapie in einer offenen Langzeit-Extensionsstudie fortführen. Die Patienten mussten vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation seit ≥ 12 Wochen eine kontinuierliche Behandlung mit MTX erhalten haben, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation in einer stabilen Dosierung verabreicht wurde. Diese Dosierung wurde als Begleitbehandlung während der Studie fortgeführt. Zu prädefinierten Zeitpunkten erfolgten zudem Therapieanpassungen, wenn bestimmte Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung nicht erfüllt waren. Zu Woche 14 sollten Patienten mit $< 20\%$ Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Behandlungsbeginn die Studienbehandlung abbrechen. Sie wurden nach lokalem Behandlungsstandard und der Entscheidung des Prüfarztes weiterbehandelt und die Studienvisiten und Untersuchungen sollten gemäß Protokoll bis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- geplante Behandlungsdauer 52 Wochen (Abbruch, falls in Wochen 14 bzw. ab Woche 30 für zwei aufeinanderfolgende Visiten keine Verbesserung um $\geq 20\%$ vs. Baseline in SJC (Anzahl der geschwollenen Gelenke)) - Nachbeobachtung 30 Tage für unerwünschte Ereignisse (UE) Nach Studienende konnten Patienten der Filgotinib-Arme ihre Therapie in einer Extensionsstudie fortsetzen. Bei Studienabbruch (s. o.) Therapie laut Prüfarzt; darüber sind laut IQWiG auch im Modul 4A keine weiterführenden Informationen angegeben. Dosierung - Filgotinib: 200 mg/d, oral + MTX (N = 477) - Adalimumab: 40 mg s.c., alle 2 Wochen + MTX (N = 325) Der Placeboarm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant. Der Filgotinib-Arm mit 100 mg/d, oral + MTX ist nicht relevant (Filgotinib 100 mg/d sind laut Fachinformation (1) nur für Patienten > 75 Jahre und für Patienten mit Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis < 60 ml/min) vorgesehen). Im Filgotinib-Arm mit 100 mg hatten 23 von 480 Patienten eine CrCl von 15 bis < 60 ml/min und im Adalimumab-Arm 12 von 325 (laut IQWiG Dossierbewertung sind diese Patientenzahlen zu gering für separate Analysen zu dieser Subgruppe). Laut IQWiG Dossierbewertung erfolgte die Behandlung im Studienarm Filgotinib 200 mg + MTX für eine unbekannte Patientenzahl nicht zulassungskonform:	zum Studienende weitergeführt werden. Dieselben Maßnahmen galten für Patienten, die ab Woche 30 an zwei aufeinanderfolgenden Visiten < 20 % Verbesserung in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke im Vergleich zu Behandlungsbeginn erreichten. Es liegen keine Informationen dazu vor, mit welcher Therapie die Patienten nach Abbruch der Studienmedikation weiterbehandelt wurden. Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der ACR-Kriterien um 20 % (ACR 20) zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Studienarme Adalimumab + MTX und Filgotinib 200 mg + MTX relevant, da es sich hierbei um die zugelassene Dosierung für Filgotinib handelt. Davon ausgenommen ist die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung, für die eine Dosierung von 100 mg Filgotinib zugelassen wurde. Letztere ist entsprechend der Angaben der Fachinformation für Patienten > 75 Jahre ebenfalls als Anfangsdosis vorgesehen. Somit erfolgte für einen Teil der Studienpopulation keine zulassungskonforme Dosierung von Filgotinib. Darüber hinaus erfolgte in der Studie zum Teil eine

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- keine Dosisanpassung bei Patienten > 75 Jahre (laut IQWiG Dossierbewertung geschätzt < 5 %) - keine Dosisanpassung bei Patienten mit CrCl 15 bis < 60 ml/min (laut pU 3,7 %) - Komedikation mit Hydroxychloroquin oder Chloroquin laut Protokoll von FINCH 1 erlaubt (laut IQWiG geschätzt < 20 %) Laut IQWiG Dossierbewertung bleibt die Gesamtzahl der nicht zulassungskonform behandelten Patienten unklar. Dies hat einen erheblichen Einfluss auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse. Messinstrumente - primär: ACR20 zu Woche 12 - sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE Vom pU werden Daten der finalen Analysen zu Woche 52 vorgelegt: für 83,8 % der Patienten im Filgotinib- und 81,8 % im Adalimumab-Arm. Studienpopulation Der pU verwendet die Daten aller Patienten in den Armen Filgotinib 200 mg/d + MTX (N = 477) und Adalimumab 40 mg s.c. + MTX (N = 325). Die Daten zu den Charakteristika sind in der Tabelle 8 der IQWiG Dossierbewertung aufgeführt. Bei 74 % der Patienten sind Rheumafaktoren nachweisbar und in 78 % bzw. 80 % Anti-CCP. Der Anteil von Patienten mit ungünstiger Prognose dürfte somit etwas über 80 % liegen. Eine hohe Krankheitsaktivität (Disease Activity Score basierend auf 28 Gelenken (DAS 28) > 5,1) weisen 77 % bzw. 78 % auf. Eine Vorbehandlung mit bDMARDs hatten 3 % bzw. 4 %. Bewertung der AkdÄ	Kombination von Filgotinib mit MTX und gleichzeitig weiteren csDMARDs. Ungeachtet dessen wird der Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie FINCH1 zugrunde gelegt. Im Dossier wurden Auswertungen zu Woche 12, Woche 24 und Woche 52 vorgelegt. Zu Woche 52 wurden noch 83,8 % der Patienten mit Filgotinib 200 mg + MTX bzw. 81,8 % mit Adalimumab + MTX behandelt, so dass der vorliegenden Nutzenbewertung die finale Analyse zu Woche 52 zugrunde gelegt wird. [...] Kurzfassung der Nutzenbewertung Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Jyseleca mit dem Wirkstoff Filgotinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.“ Für die Nutzenbewertung wurden sechs Patientengruppen unterschieden:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Verteilung der Charakteristika zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erscheint ausgeglichen. Somit dürften die Patienten die Zielpopulation ausreichend abbilden. Endpunkte Nutzen Die Endpunkte zum Nutzen sind auf der Basis der Ergebnisse der Untersuchungsarme Filgotinib 200 mg/d + MTX und Adalimumab + MTX der Studie FINCH 1 dargestellt (Auswahl, jeweils Interventionsarm vs. Vergleichsarm). <u>Mortalität</u> • 0,6 % vs. 0,3 %; relatives Risiko (RR) 2,05 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,21–19,65); p = 0,53 <u>Morbidität</u> • klinische Remission CDAI $\leq$ 2,8: A. 29,5 % vs. 22,8 %; RR 1,29 (95 % CI 1,02–1,64); p = 0,035 • druckschmerzhaftes Gelenke; mittlere Veränderung: B. –10 vs. –10; Mittelwertdifferenz (MD) 0 (95 % CI –1 bis 0); p = 0,013 • geschwollene Gelenke; mittlere Veränderung: C. –13 vs. –12; MD –1 (95 % CI –1 bis 0); p = 0,014 <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> • SF36, körperlicher und psychischer Summenscore: kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsarm	<u>Patientengruppe a1)</u> Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Patientengruppe a2)</u> Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX, Leflunomid, Sulfasalazin) als Mono- oder Kombinationstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Weitere Endpunkte</u> • niedrige Krankheitsaktivität CDAI ≤ 10 • körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) • Fatigue (FACIT-Fatigue) • Schmerz (VAS) • patientenberichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität • Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm. • ACR20 Woche 12 (primärer Endpunkt) ((6), S. 76, Tabelle 16): D. 76,6 % vs. 70,8 %; RR keine Angaben (k. A.); p-Wert: k. A. (6) • ACR20 Woche 24 (Modul 4A, S. 80, Tabelle 4-19): E. 78,1 % vs. 74,5 %; RR 1,04 (95 % CI 0,96–1,12); p = 0,35 • ACR20 Woche 52 (Modul 4 A, S. 80, Tabelle 4-19): F. 78,3 % vs. 73,5 %; 1,05 (95 % CI 0,97–1,14); p = 0,19 • Veränderung mTss (radiologische Progression) Woche 24; mittlere Veränderung Standardabweichung (SD) ((6), Tabelle 45, S. 162): G. MTX-IR: 0,13 (0,937) vs. 0,16 (0,948) Jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm. Bewertung der AkdÄ Die Endpunkte klinische Remission (SDAI $\leq 3,3$ und boolesche Definition) sowie niedrige Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11 und DAS28	Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Patientengruppe b1)</u> Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Patientengruppe b2)</u> Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(CRP) $\leq 3,2$) wurden vom IQWiG für die Bewertung nicht herangezogen, sind aber unter Filgotinib + MTX (bis auf SDAI $\leq 3,3$) ebenfalls signifikant verbessert und weisen in die gleiche Richtung wie die Endpunkte klinische Remission CDAI $\leq 2,8$ und geschwollene und druckschmerzhaft Gelenke. Dagegen gab es für die als primären Endpunkt in der Studie FINCH 1 gewählte ACR20-Response nach 12 Wochen und auch für die nach 24 und 52 Wochen ebenso wenig einen signifikanten Vorteil für Filgotinib + MTX vs. Adalimumab + MTX wie für die radiologische Progression (Veränderung mTss nach 24 Wochen). Nicht nachvollziehbar ist, warum die Endpunkte geschwollene und druckschmerzhaft Gelenke sowie Lebensqualität nur bei 399/400 von 477 unter Filgotinib + MTX sowie 265 von 325 unter Adalimumab + MTX bestimmt worden sind. NSAID und/oder Steroide (bis 10 mg Prednison) waren in stabiler Dosis als Einschlusskriterium in der Studie FINCH 1 erlaubt. Im Modul 4A finden sich aber keine Angaben zur Häufigkeit und zur Änderung im Studienverlauf. Endpunkte Schaden Die Endpunkte zum Schaden sind auf der Basis der Ergebnisse der Untersuchungsarme Filgotinib 200 mg/d + MTX und Adalimumab + MTX der Studie FINCH 1 dargestellt (Auswahl, jeweils Interventions- vs. Vergleichsarm). <u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u> (Modul 4A, Tabelle 4-35, S. 114 ff., Tab. 4-12, S. 628 ff.) • UE gesamt: keine signifikanten Unterschiede	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Vergleich von Filgotinib mit Adalimumab, jeweils in Kombination mit MTX, die Ergebnisse der direkt-vergleichenden Studie FINCH1 vor. Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten in der Kategorie Morbidität für die Remission und die niedrige Krankheitsaktivität zu Woche 52 jeweils statistisch signifikante Vorteile für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Für die Morbiditätsendpunkte zum Gelenkstatus liegen jeweils statistisch signifikante Effekte zugunsten von Filgotinib + MTX vor, deren klinische Relevanz jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilbar ist. Für die Endpunkte Gesundheitszustand, körperlicher Funktionsstatus, Schmerzen, patientenberichtete Krankheitsaktivität und Fatigue zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Filgotinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX. In den Kategorien Lebensqualität sowie Nebenwirkungen lassen sich für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX zu Woche 52 jeweils keine Vor- oder Nachteile ableiten. In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 52 ausschließlich positive Effekte für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, denen keine Nachteile gegenüberstehen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Lymphopenie: 13/475 (2,7 %) vs. 2/325 (0,6 %) - o RR 4,45 (95 % CI 1,01–19,58); p = 0,048 - o Odds Ratio (OR) 4,54 (95 % CI 1,02–20,27); p = 0,047 - o Risikodifferenz (RD) 2,12 % (95 % CI 0,43–3,82); p = 0,014 • Übelkeit 26/475 (5,5 %) vs. 6/325 (1,8 %) - o RR 2,96 (95 % CI 1,23–7,12); p = 0,015 - o OR 3,08 (95 % CI 1,25–7,57); p = 0,014 - o RD 3,63 % (95 % CI 1,11–6,14); p = 0,005 • ALAT 17/475 (3,6 %) vs. 22/325 (6,8 %) - o RR 0,51 (95 % CI 0,27–0,99); p = 0,046 - o OR 0,50 (95 % CI 0,25–0,99); p = 0,046 - o RD –3,00 % (95 % CI –6,04 % bis 0,05 %); p = 0,054 • ASAT 12/475 (2,5 %) vs. 18/325 (5,5 %) - o RR 0,48 (95 % CI 0,23–1,00); p = 0,049 - o OR 0,47 (95 % CI 0,22–1,00); p = 0,049 - o RD –2,70 % (95 % CI –5,51 % bis 0,10 %); p = 0,058 <u>Schwerwiegende UE (SUE)</u> Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm. <u>Spezifische UE</u> Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm, numerisch sind die spezifischen UE im Filgotinib-Arm etwas höher als im Vergleichsarm. • Infektionen und parasitäre Erkrankungen:	Folglich wird für diese Patientengruppe für Filgotinib in Kombination mit MTX insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX abgeleitet. <u>Patientengruppe c1)</u> Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Patientengruppe c2)</u>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	H. 206/475 (43,4 %) vs. 129/325 (39,7 %) - gastrointestinale Erkrankungen: I. 97/475 (20,4 %) vs. 52/325 (16,0 %) - Erkrankungen des Nervensystems: J. 47/475 (9,9 %) vs. 24/325 (7,4 %) - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: K. 43/475 (9,1 %) vs. 22/325 (6,8 %) - Herpes zoster (Modul 4A, S. 115, Tabelle 4-36): L. 6/475 (1,3 %) vs. 2/325 (0,6 %) - tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolien: M. 1/475 (0,2 %) vs. 1/325 (0,3 %) <u>Therapieabbruch aufgrund von UE</u> Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm. <u>Todesfälle</u> Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm. 3 vs. 1 bzw. 0,6 % vs. 0,3 % Alle Todesfälle waren therapiebedingt (Modul 4A (Tabelle 4-35, S. 114 sowie S. 117). Bewertung der AkdÄ Das IQWiG sieht laut seiner Dossierbewertung keinen höheren/geringeren Schaden unter Filgotinib.	Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie der Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib oder Upadacitinib, in Kombination mit MTX; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ stimmt den dargestellten Ergebnissen der untersuchten Endpunkte zum Schaden zu und sieht zunächst ebenfalls keine Unterschiede zwischen dem Filgotinib-Arm und dem Adalimumab-Arm. Allerdings treten in dem Filgotinib-Arm signifikant häufiger Lymphozytopenien auf (s. o.). Der pU verweist in dem Modul 4A zwar darauf hin, dass es sich um Lymphozytopenien des CTCAE-Grades 1–2 handelt, allerdings führt er unter den Todesfällen auch eine Studienteilnehmerin an, die eine Lymphozytopenie des CTCAE Grades 3–4 aufwies und dann nach Studienabbruch aufgrund der Folgeerkrankungen septischer Schock und Pneumonie verstorben war (Modul 4A, S. 116). In der Fachinformation zu Filgotinib (1) wird zudem unter „4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ darauf hingewiesen, dass bei einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l eine Therapie mit Filgotinib nicht begonnen bzw. unterbrochen werden sollte. Signifikant häufiger tritt auch Übelkeit im Filgotinib-Arm + MTX im Vergleich zum Adalimumab-Arm + MTX auf. Demgegenüber stehen signifikant erhöhte Transaminasen (ALAT, ASAT) unter einer Behandlung mit Adalimumab + MTX im Vergleich zu einer Behandlung mit Filgotinib + MTX (s. o.). Insgesamt bleibt für die AkdÄ daher unklar, ob die bisher vorgelegten Daten zur Sicherheit eine Aussage erlauben, dass unter Filgotinib + MTX kein höherer Schaden im Vergleich zur ZVT Adalimumab + MTX auftritt.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. 15, 37, 42	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Der Bewertung der Datenlage für die Fragestellung 2 durch das IQWiG stimmt die AkdÄ nicht in allen Punkten zu. Die AkdÄ sieht daher keinen Zusatznutzen für Filgotinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Den Bewertungen des IQWiG für die Fragestellungen 1 und 3 stimmt die AkdÄ zu (Tabelle 2). Tabelle 2: Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib + MTX <table><tr><th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th><th>IQWiG</th></tr><tr><td>1</td><td>Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben</td><td>alternative csDMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie</td><td>Zusatznutzen nicht belegt</td></tr><tr><td>2</td><td>Patienten für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw.</td><td>bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder</td><td><u>Kombination mit MTX:</u> Anhaltspunkt für einen</td></tr></table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	IQWiG	1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt	2	Patienten für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw.	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder	<u>Kombination mit MTX:</u> Anhaltspunkt für einen	Es wird auf die Kurzfassung der Nutzenbewertung bzw. die Kommentierung auf den vorhergehenden bzw. nachfolgenden Seiten verwiesen.
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	IQWiG											
1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative csDMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt											
2	Patienten für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw.	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder	<u>Kombination mit MTX:</u> Anhaltspunkt für einen											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tsDMARDs angezeigt ist	Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)	geringen Zusatznutzen <u>Monotherapie:</u> Zusatznutzen nicht belegt	
	3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in	Zusatznutzen nicht belegt	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			Abhängigkeit von der Vortherapie		
	bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD				
	<u>Zusammenfassende Bewertung</u> Für die Fragestellung 2 käme für die AkdÄ hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für die Kombination Filgotinib + MTX übereinstimmend mit dem IQWiG maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen infrage. Die AkdÄ begründet dies wie folgt: • nicht zulassungskonforme Anwendung bei einer unbekannten Anzahl von Patienten • fehlende Daten zu geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken bei > 15 % der Patienten • fehlende Daten zur Lebensqualität bei > 15 % der Patienten • fehlende Daten zur Häufigkeit und Änderung der NSAIDs und Steroide • Für den Endpunkt klinische Remission zeigt sich auf Basis des CDAI ≤ 2,8 ein statistisch signifikanter Vorteil von Filgotinib + MTX. Dieser Effekt wird allerdings übereinstimmend mit dem IQWiG bezüglich der statistischen Signifikanz in den Sensitivitätsanalysen nicht bestätigt. Hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzen folgt die AkdÄ der Bewertung des IQWiG nicht und führt dazu folgenden Grund an:				<u>Gesamtbewertung / Fazit</u> Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, liegen für den Vergleich von Filgotinib + MTX mit Adalimumab + MTX Auswertungen der direktvergleichenden Studie FINCH1 zu Woche 52 vor. Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 52 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität zeigen sich zu Woche 52 in der Remission in zwei der drei vorliegenden Operationalisierungen jeweils statistisch signifikante Vorteile für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, darunter auch für die Hauptanalyse der Operationalisierung einer Remission über den CDAI. Insgesamt wird für den Endpunkt Krankheitsremission ein Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX abgeleitet. Auch in der niedrigen Krankheitsaktivität ergibt sich in einer der beiden

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 5 Abs. 7 Satz 3 liegt ein „...geringer Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und <u>nicht nur geringfügige</u> Verbesserung des therapielevanten Nutzens ...“ erreicht wird. Der pU konnte zwar für die Kombination Filgotinib + MTX Daten für eine Verbesserung der klinischen Remission vorlegen, diese kann aber nur als geringfügiger Zusatznutzen gewertet werden. Für andere Endpunkte wie die ACR Response oder die radiologische Progression konnten keine signifikanten Vorteile von Filgotinib gegenüber der ZVT gezeigt werden. Zudem bleibt unklar inwieweit die signifikant höhere Zahl von Lymphozytopenien unter Filgotinib + MTX nicht doch einen höheren Schaden gegenüber Adalimumab + MTX begründet. Somit zeigt für die AkdÄ die Kombination Filgotinib + MTX gegenüber der ZVT Adalimumab + MTX nur einen geringfügigen Nutzen. Die AkdÄ sieht somit für die Fragestellung 2 in der Gesamtschau aller vorgelegten Befunde für Filgotinib + MTX gegenüber der ZVT Adalimumab + MTX keinen therapielevanten Zusatznutzen, der laut AM-NutzenV mehr als geringfügig ist. Für die Fragestellungen 1 und 3 sieht die AkdÄ übereinstimmend mit dem IQWiG aufgrund nicht vorgelegter Daten keinen Zusatznutzen für Filgotinib + MTX.	berücksichtigten Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Vorteil für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX. Für die Endpunkte zum Gelenkstatus liegen Effekte zugunsten von Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX vor; diese sind jedoch nicht klinisch relevant. In den weiteren Morbiditätsendpunkten Fatigue, körperlicher Funktionsstatus, Schmerzen, Gesundheitszustand und für die patientenberichtete Krankheitsaktivität ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Filgotinib + MTX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX. In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX insgesamt zu Woche 52 keine Vor- oder Nachteile ableiten. In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 52 ausschließlich positive Effekte für Filgotinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX, denen keine Nachteile gegenüberstehen. Die positiven Effekte von Filgotinib + MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Remission und der niedrigen Krankheitsaktivität bestätigen sich zwar weder in weiteren Morbiditätsendpunkten zur Symptomatik, noch in der Lebensqualität, werden insgesamt jedoch als bisher nicht

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		erreichte, mehr als geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab + MTX für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist, als gering eingestuft. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Mit der Studie FINCH1 liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte zur Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen als niedrig eingestuft. Innerhalb der Kategorie der Morbidität liegt bis auf die beiden Endpunkte zum Gelenkstatus für alle weiteren Morbiditätsendpunkte ein hohes Verzerrungspotential vor. Dies findet seine Begründung im hohen Anteil an Patienten, die wegen fehlender Werte oder aufgrund von Abbruch der Studienmedikation als Non-Responder gewertet wurden.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Darüber hinaus resultieren aus dem in der FINCH1-Studie gewählten Studiendesign Unsicherheiten für die Beurteilung des Zusatznutzens. Auch die für die Nutzenbewertung vorgelegten Ersetzungsstrategien sowie Sensitivitätsanalysen können die vorhandenen Unsicherheiten auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht mit hinreichender Sicherheit ausräumen. Dies ist insbesondere für den Morbiditätsendpunkt Remission der Fall, bei dem die Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der Hauptanalyse nicht bestätigt haben. Auch wurde für die vorliegende Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie FINCH1 der Nutzenbewertung zugrunde gelegt, obwohl nur eine Teilpopulation der Studie zulassungskonform den Vorgaben der Fachinformation entsprechend behandelt wurde. Dieser Aspekt schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse zusätzlich ein. Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.
	<u>Fazit</u> Fragestellung 1	Es wird auf die Kurzfassung der Nutzenbewertung bzw. die Kommentierung auf den vorhergehenden Seiten verwiesen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pU legt für erwachsene Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem csDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib im Vergleich zur ZVT vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der ZVT. Für die AkdÄ ist damit ein Zusatznutzen nicht belegt. Fragestellung 2 Zusammenfassend sieht die AkdÄ anhand der vom pU vorgelegten Daten für Patienten mit mittelschwerer rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist und die eine normale Nierenfunktion bzw. leichte Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$) haben, keinen Zusatznutzen von Filgotinib gegenüber der ZVT. Für Patienten, für die eine Monotherapie mit Filgotinib infrage kommt, liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt. Fragestellung 3 Für die Bewertung des Zusatznutzens von Filgotinib bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, legt der pU keine Daten vor. Für	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die AkdÄ ist damit ein Zusatznutzen von Filgotinib im Vergleich zur ZVT für diese Patienten nicht belegt.	

Literaturverzeichnis

1. Gilead Sciences Ireland UC: Fachinformation "Jyseleca® 100 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: September 2020.
2. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020; 79: 685-699.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 795 Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis - Auftrag A16-70 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/a16-70_biotechnologisch-hergestellte-wirkstoffe-bei-rheumatoider-arthritis_abschlussbericht_v1-0.pdf?rev=117386 (letzter Zugriff: 27. Januar 2021). Köln, Stand: 23. Juli 2019.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004I_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf (letzter Zugriff: 27. Januar 2021). AWMF-Registernummer: 060-004. Langversion, Stand: April 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: 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) - Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis): <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?year=2020&edition=BAAnz+AT+25.08.2020> (letzter Zugriff: 27. Januar 2021). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 25. August 2020.
6. European Medicines Agency (EMA): Jyseleca® - Filgotinib: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 27. Januar 2021). Amsterdam, 23. Juli 2020.

5.13 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	5.2.2021
Stellungnahme zu	Filgotinib (Jyseleca®)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Januar 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Filgotinib (Jyseleca®) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht. Filgotinib ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen: (A) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben. Für diese Patienten legt der G-BA alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie als Vergleichstherapie fest. (B) Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist. Als	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie legt der G-BA eine Reihe an bDMARDs oder tsDMARDs fest. (C) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben. Als Vergleichstherapie legt der G-BA hierfür einen Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für die Patientengruppe (B) in Kombinationstherapie mit MTX einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Die Bewertung ergibt sich aus Vorteilen bei klinischer Remission. Für die Monotherapie sowie die beiden anderen Patientengruppen (A) und (C) sei der Zusatznutzen nicht belegt. Hierfür seien keine Daten vorgelegt worden. Der Hersteller sieht in seinem Dossier einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Patientengruppe (B). Ein Zusatznutzen für (A) und (C) wird nicht beansprucht.	
Berücksichtigung von Responder-Analysen: Einzelfallprüfung, statt Anwendung des generischen IQWiG-Richtmaßes Der Hersteller legt in seinem Dossier für die patientenberichteten Endpunkte (gemessen mit validierten und etablierten Instrumenten HAQ-DI, FACIT-Fatigue und SF-36) Responder-Analysen auf der Basis etablierter und bereits akzeptierter MID-Schwellen vor.	<i>Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,45$ Punkte, Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte)</i> 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-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Ergebnisse der Responder-Analysen für die etablierten MID-Schwellenwerte werden vom IQWiG jedoch nicht berücksichtigt. Das Institut wendet dabei den neuen Bewertungsansatz aus den „Allgemeinen Methoden 6.0“ an, wonach eine MID mindestens das generische Richtmaß von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments erreichen muss, um akzeptiert zu werden. Der vfa hatte die neue und nun erstmalig angewandte Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen bereits im Stellungnahme-Verfahren zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 kritisiert (1). Zuletzt hatte der vfa seine Sichtweise zur neuen IQWiG-Methodik gegenüber dem G BA ausführlich dargelegt (2). Der vfa ist der Ansicht, dass die Anwendung eines generischen Richtmaßes zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen problematisch ist (2): • Das Richtmaß wurde nicht unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten ermittelt. • Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die Anwendung des Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren. • Das Richtmaß verfolgt einen „one-size-fits-all“-Ansatz, der bestehenden Unterschiedlichkeiten von MIDs nicht gerecht wird, die für bestimmte Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen in speziellen Fragebögen individuell verschieden sein können.	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. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten als klinisch relevante Veränderung beim HAQ-DI anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier $\geq 0,45$ Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von $\geq 0,22$ Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zeigt sich im HAQ-DI zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern. Der vfa empfiehlt deshalb (2): 1. Einzelfallprüfung statt „one-size-fits-all“ Der vfa hält eine bedenkenlose Anwendung des generischen Richtmaßes („15%“) für nicht angebracht. Die Eignung des Richtmaßes sollte in G-BA-Bewertungen in jedem Einzelfall geprüft werden. Denn eine MID-Bewertung im „one-size-fits-all“-Ansatz wird den bekannten Unterschieden der Patientensicht auf bedeutsame Ergebnisse nicht gerecht. Zudem wird der Entwicklungsansatz der Wissenschaft zur Verbesserung von Bewertungsstandards mittels sinnvoller Qualitätskriterien dabei außer Acht gelassen. 2. Allgemein akzeptierter Katalog Bewertungskriterien Die Bestrebungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft um verbesserte Bewertungskriterien sollten nicht ignoriert, sondern unterstützt werden. Ziel sollte ein allgemein akzeptierter Katalog von Bewertungskriterien sein, der eine angemessene Beurteilung der Zuverlässigkeit von MID erlaubt. Dieser sollte auf Grundlage der bisherigen Empfehlungen und im weiteren gemeinsamen Dialog aus Wissenschaft, Institutionen und Industrie entwickelt werden. Methoden zur Beurteilung von MID sollten erst dann geändert werden, wenn diese Diskussionen eine ausreichende Einigkeit erreicht haben.	<i>Fatigue (Verbesserung FACIT-F um $\geq 7,8$ Punkte, Verbesserung FACIT-F um ≥ 4 Punkte)</i> Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel). Für den FACIT-Fatigue hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 4 Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI wird daher auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite (hier $\geq 7,8$ Punkte) in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue zeigt sich im FACIT-F zu Woche 52 in der Studie FINCH1 weder für eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte, noch für eine Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. <i>Health Survey Short Form 36 (SF-36) (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 Punkte)</i>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Verfahrenskonsistenz Bis zur Festlegung einer verbesserten und allgemein akzeptierten Methode sollten die bisher geltenden Bewertungsmaßstäbe nicht geändert werden. Deshalb sollten alle bisher als etabliert bzw. validiert akzeptierten MID aus Gründen der Verfahrenskonsistenz auch weiterhin vom G-BA herangezogen werden. Die im vorliegenden Verfahren vom IQWiG ausgeschlossenen Auswertungen für patientenberichteten Endpunkte anhand von Responder-Analysen sollten vom G-BA herangezogen werden, da sie etablierten und validierten MID-Schwellenwerten entsprechen und in zurückliegenden Verfahren vom G-BA bereits akzeptiert wurden.	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 herangezogen. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HAQ-DI und FACIT-F wird daher auch diese Responderanalyse in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Weder für den körperlichen Summenscore des SF-36, noch für den psychischen Summenscore zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Filgotinib + MTX und Adalimumab + MTX in der Studie FINCH1.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten konnten – wie von IQWiG im Anhang der Nutzenbewertung zu Filgotinib ausgeführt – im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden. Für den SF-36 kann grundsätzlich eine Relevanzschwelle von ca. 10 Punkten als hinreichende Annäherung an die 15 %-Skalenspannweite laut IQWiG-Methodenpapier angesehen werden. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.
Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT	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 entnehmen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

1. vfa-Stellungnahme zum Entwurf der IQWiG „Allgemeinen Methoden“ Version 6.0 (31. Januar 2020) S. 5 ff.
2. vfa-Papier „Änderung des IQWiG-Methodenpapiers: Patientensicht im AMNOG in Gefahr“ (05. November 2020)

D. Anlagen

6. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Filgotinib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Februar 2021
von 10:02 Uhr bis 11:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Kandlbinder
Herr Dr. Orzechowski
Herr Poker
Frau Dr. Prasad

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Mielke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Veit
Frau Finkes

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Süß

Frau Maurer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Luig

Frau Dr. Bayer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH:**

Frau Dr. Nau

Herr Dr. Kumke

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

Frau Popfinger

Frau Hohmann

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

Herr Dr. Götz

Frau Leitwein

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Frau Dr. Gurrath

Herr Dr. Batra

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Frau Posnanski

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

Herr Prof. Dr. Krüger

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Niebling

Herr Dr. Wille

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich hoffe, Sie verstehen mich jetzt alle nach dem vierten Versuch. Aber es ist Montagmorgen, und da hat man mit Schwierigkeiten zu kämpfen. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Anhörungen im Stellungnahmeverfahren, hier Filgotinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis, zum einen Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Januar 2021, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, dann weitere pharmazeutische Unternehmer: Janssen-Cilag GmbH, Novartis Pharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Roche Pharma AG, UCB Pharma GmbH, Bristol Myers Squibb GmbH & Co., AbbVie Deutschland GmbH & Co., Galapagos Biopharma Germany GmbH, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, muss ich für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Gilead Sciences müssten da sein Herr Kandlbinder, Herr Dr. Orzechowski, Herr Poker und Frau Dr. Prasad, von den Experten müssten da sein: Herr Professor Krüger von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Herr Professor Dr. Niebling von der AkdÄ – er hat Internetprobleme, dann warten wir – und Herr Dr. Wille von der AkdÄ, Herr Dr. Rasch vom vfa, Frau Mielke von Janssen, Frau Veit und Frau Finkes von Novartis, Frau Süß und Frau Maurer von Lilly, Frau Dr. Luig und Frau Dr. Bayer von Roche, Frau Dr. Nau und Herr Dr. Kumke von UCB; Herr Kumke ist drin, aber ich mache mal ein Fragezeichen; Frau Popfinger und Frau Hohmann von Bristol, Herr Dr. Götz und Frau Leitwein von AbbVie, Frau Dr. Gurrat und Herr Dr. Batra von Galapagos Biopharma, Herr Bahr und Frau Posnanski von Medac. – Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Wer war das? Herr Professor Niebling, sind Sie dabei? – Herr Niebling schrieb, dass die Verbindung bei ihm schlecht ist. Dann hoffen wir, dass wir ihn gleich hereinbekommen.

Herr Dr. Kumke (UCB Pharma GmbH): Herr Kumke ist auch da, ich hatte ein technisches Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann können wir Sie auch abhaken. Sie waren noch mit Fragezeichen. – Wir achten darauf, ob sich Herr Niebling noch meldet. – Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der IQWiG-Nutzenbewertung einzugehen. Dann werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das? Herr Kandlbinder? – Sie haben das Wort.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir möchten heute gern zu dem Wirkstoff Filgotinib Stellung nehmen; das ist ein neuer JAK-Inhibitor in der rheumatoiden Arthritis. Bevor wir starten, werde ich ganz kurz das Team vorstellen. Jetzt würde man sagen links oder rechts neben mir, das kann ich am Bildschirm leider nicht erkennen. Frau Dr. Prasad leitet bei Gilead Sciences den Bereich Inflammation im Bereich Market Access, und sie verantwortet auch das Nutzendossier für Filgotinib. Herr Dr. Orzechowski ist Medizinischer Direktor Inflammation bei Gilead Sciences und hat das Nutzendossier medizinisch betreut. Herr Poker leitet den Bereich Value und

Market Access bei der Firma Galapagos Biopharma Deutschland. Die beiden Firmen vertreiben das Produkt Filgotinib gemeinsam in Deutschland. Mein Name ist Johannes Kandlbinder, und ich leite den Bereich Market Access bei Gilead Sciences.

Erst einmal ein paar Worte zur Erkrankung: Man kann allgemein feststellen, dass der medizinische Bedarf in der rheumatoiden Arthritis immer noch nicht perfekt gedeckt ist. Die rheumatoide Arthritis ist eine chronische, nicht heilbare Erkrankung. Trotz großer therapeutischer Fortschritte wird das therapeutische Ziel, nämlich möglichst eine rasche und anhaltende klinische Remission zu erreichen – und das alles bei geringer Krankheitsaktivität – bei vielen Patienten weiterhin nicht optimal erreicht. Genau bei diesen Patienten muss die Behandlung entweder auf einen anderen Wirkmechanismus eskaliert oder innerhalb derselben Substanzklasse gewechselt werden. Von daher besteht kontinuierlich Bedarf an neuen therapeutischen Alternativen mit guter Wirksamkeit auf die Krankheitsaktivität. Das Fortschreiten der Gelenkschädigung soll schließlich aufgehalten werden und das hoffentlich bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil. – Das als Grundeinstieg in die Erkrankung.

Nun zum Wirkstoff Filgotinib, der eine neue Behandlungsoption darstellt: Diese orale neue Option als Januskinase-1-Inhibitor Filgotinib mit dem Markennamen Jyseleca adressiert weiterhin diesen bestehenden therapeutischen Bedarf und kann entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden. Filgotinib ist zugelassen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In der für die Nutzenbewertung relevanten FINCH1-Studie konnte für Filgotinib bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat ein therapeutischer Vorteil gegenüber dem Therapiestandard Adalimumab gezeigt werden. Der Vorteil zeigt sich in den 52-Wochen-Daten für den Endpunkt klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität. Auch in den beiden anderen Phase-III-Studien, die nicht Teil dieser Nutzenbewertung sind, erwies sich Filgotinib als wirksam und verträglich, zum Beispiel in der FINCH2 – das ist eine Studie nach mehrfachem Biologika-Versagen – und in der FINCH3 als Monotherapie bei MTX-naiven Patienten. In der offenen Phase-II-Langzeitfortsetzungsstudie DARWIN3 wurde bei Filgotinib mit einer Dosierung von 200 mg als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat-Basistherapie über einen dreijährigen Beobachtungszeitraum ein anhaltendes Ansprechen beobachtet.

In der für die Nutzenbewertung relevanten Population bei Erwachsenen, für die eine erstmalige Therapie mit dDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, leitet das IQWiG auf Basis von FINCH1 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit Methotrexat ab. Unserer Auffassung nach ist die Aussagesicherheit an dieser Stelle jedoch höher, daher halten wir die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen für gerechtfertigt. Die vom IQWiG beschriebenen Limitationen von FINCH1 in der Behandlung von Patienten mit Hydroxychloroquin als Begleitmedikation, von über 75-Jährigen und von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben unseres Erachtens keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse für die Ableitung eines Zusatznutzens. Das wird auch durch ergänzende Analysen zur Remission, zur niedrigen Krankheitsaktivität und Sicherheit bestätigt, die wir in Adressierung der Kritikpunkte des IQWiG durchgeführt und in unsere Stellungnahme aufgenommen haben.

Wie in unserer Stellungnahme bereits angekündigt, haben wir zwischenzeitlich zusätzliche Analysen für weitere Endpunkte erhalten, die uns für die Stellungnahme zwar noch nicht

vorlagen, die aber jetzt, wenn von Ihnen gewünscht, eingereicht werden könnten. Sie waren als solches nicht nutzenbewertungsrelevant, aber sie zeigen ein gutes Gesamtbild zum Wirkstoff. Wie für die in FINCH1 untersuchte Population können wir auch für weitere Morbiditätsendpunkte durchweg positive Behandlungseffekte aufzeigen. Beim HAQ-DI konnte zusätzlich eine statistische Signifikanz gezeigt werden. Bei der Lebensqualität und allen Sicherheitsendpunkten zeigen sich weiterhin keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt sehen wir in der vom IQWiG definierten Population einen geringen Zusatznutzen für das Erreichen der Therapieziele Remission und niedrige Krankheitsaktivität sowie für die Funktionalität bei vergleichbar guter Lebensqualität und Sicherheit. Deshalb sind wir davon überzeugt, dass die Ergebnisse der dem Nutzendossier zugrunde liegenden Studie FINCH1 auch für die vom IQWiG definierte Patientenpopulation Bestand haben, wie unsere ergänzenden Analysen gezeigt haben. – Damit wäre ich schon mit der Einleitung zu Ende. Wir freuen uns jetzt auf die weitere Diskussion. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Kandlbinder. – Ich frage jetzt noch einmal: Ist Herr Professor Niebling mittlerweile wieder zugeschaltet? – Nein, ist er nicht.

Herr Prof. Dr. Niebling (AkdÄ): Herr Hecken, ich bin dabei, guten Morgen!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, Herr Professor Niebling, Sie waren nämlich der Einzige, der Probleme hatte. Dann haben wir Sie dabei. – Dann würde ich die Fragerunde eröffnen. Wer möchte sich zu Wort melden? – Frau Biester, IQWiG, bitte schön.

Frau Biester: Vielen Dank an den pU für die Ausführungen und die Aufklärung in Ihrer Stellungnahme, dass die Gesamtpopulation aus der Studie herangezogen werden kann. Dazu hatten wir offene Fragen. Das haben Sie gerade ausgeführt, und die sind geklärt. – Allerdings haben Sie sich jetzt nicht dazu geäußert, dass es noch einen weiteren Punkt gab. In der Stellungnahme haben Sie ausgeführt, dass für den Endpunkt Remission auch die Unsicherheit aufgehoben sei, die wir da gesehen haben. Da ging es darum, dass in der Studie wegen Abbruch der Studienmedikation die Ausfallrate relativ hoch war und wir auf hohes Verzerrungspotenzial gegangen sind, weil nur ein kleiner Anteil der Patienten wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hat. Das wird durch Ihre Stellungnahme im Endeffekt bestätigt. Ich habe an der Stelle allerdings eine Frage, weil wir in Ihren Unterlagen gesehen haben, dass die Patienten trotz des Abbruchs weiter beobachtet wurden, Sie die Auswertung dennoch so vorgenommen haben, dass Sie die Werte, die Sie nach Abbruch der Studienmedikation erhoben haben, nicht einbezogen haben. Das haben sie auch in der Stellungnahme nicht adressiert. Da möchte ich nachfragen, weil es eigentlich wünschenswert ist, dass diese Nachbeobachtung stattfindet, was Sie in der Studie gemacht, das jetzt aber nicht nachgeliefert haben. Könnten Sie dazu vielleicht etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. Wer möchte vom pU dazu? – Herr Dr. Orzechowski.

Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences): Ich weiß nicht genau, Frau Biester, welchen Punkt Sie jetzt adressieren, aber ich ergänze zunächst einmal, dass wir die Patienten in eine offene

Nachbeobachtung aufgenommen haben, die den Endpunkt der Woche 52 erreicht haben. Diese Patienten werden dort seit einigen Jahren nachbeobachtet und die Daten erhoben. Das gilt sowohl für das DARWIN-Programm als auch für die FINCH-Studien; Abschluss 2023 bzw. 2025.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester, das beantwortet Ihre Frage nicht.

Frau Biester: Nein. Darf ich vielleicht ganz kurz noch mal? Vielleicht kann ich das noch einmal ausführen, wenn ich unklar geblieben bin. – Es geht darum, dass die Patienten in ihrer Randomisierung weiter beobachtet wurden, auch wenn sie die Studienmedikation abgebrochen haben. Das haben Sie unserem Verständnis nach in Ihrer Studie gemacht, bevor nach Woche 52 in diese offene Extension gegangen wurde. Diese Auswertung hätten wir eigentlich erwartet, weil das genau die Auswertung ist, die man für den randomisierten Vergleich haben möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Orzechowski.

Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences): Sie meinen nicht den Punkt, dass wir die Studienabbrecher als Non-Responder inputiert haben für die Analyse? Das wurde gemacht und sowohl bezogen auf die Studienpopulation FINCH1 vorgelegt als auch im Nachgang im Rahmen der schriftlichen Stellungnahmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester.

Frau Biester: Genau, damit hängt das zusammen. Sie haben die dann auf Non-Responder gesetzt, obwohl Sie unserem Verständnis nach die Patienten nachbeobachtet haben und eine Ersetzungsmethode nicht nötig gewesen wäre. Diese Ersetzungsmethode ist nur eine Krücke, wenn man die Patienten nicht mehr nachbeobachtet hat. Wir haben das aber so verstanden, dass Sie in der Studie die Patienten nachbeobachtet haben und damit eine Ersetzungsmethode unter irgendwelchen Annahmen nicht notwendig gewesen wäre. Aber vielleicht haben wir das auch falsch verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Orzechowski.

Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences): Ich würde gerne Frau Dr. Prasad fragen. Kannst Du die Frage einordnen bzw. beantworten?

Frau Dr. Prasad (Gilead Sciences): Ich würde gerne einmal nachschauen, ob die Daten tatsächlich vorliegen. Aber wahrscheinlich liegen die Daten nicht vor, und daher mussten diese Ersatzstrategien verwendet werden. Die sind in der Gesamtbewertung nicht dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Ich habe Herrn Dr. Wille von der AkdÄ, der sich meldet. Bitte schön, Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Von unserer Seite ist gerade bezüglich dieser Remission doch eine ziemliche Unsicherheit geblieben, da dieser Befund, der vom Ausmaß her nur sehr gering war, marginal war, aber in einer Auswertung statistisch signifikant. Offenbar – wir wissen nicht, ob noch weitere Untersuchungen oder weitere Berechnungen eingereicht worden sind, die kennen wir nicht – war das für uns nicht ausreichend, da dieser Befund mit den verschiedenen

Sensitivitätsanalysen nicht stabil war, gerade in der klinischen Remissionsrate. Es hat uns sehr im Unsicheren gelassen, dass so eine Änderung an sich nicht mehr als geringfügig ist, die dann möglicherweise zu verzeichnen ist.

Vielleicht noch zu einem anderen Punkt, zu diesem druckschmerzhaften Gelenken und geschwollenen Gelenken, die vom IQWiG auch als signifikant befunden und kritisch gesehen worden sind. Wir würden das auch so verstehen. Ich kann es, offen gesagt, nicht ganz nachvollziehen, wie das signifikant sein kann, wenn die Änderung in beiden Gruppen, zum Beispiel bei den – ich glaube, das waren die druckschmerzhaften Gelenke – in beiden Gruppen jeweils im Mittel 10 waren und dann für die geschwollenen Gelenke einmal 13 und einmal 12, wie da eine Signifikanz herauskommen kann. Das mag an den speziellen Berechnungsmethoden liegen.

Was uns aber auch irritiert hat, ist, dass in diese Berechnungen vom pU nicht alle Patienten eingegangen sind, und zwar nur 400 von den 475 in der Verumgruppe, also in der Filgotinib-Gruppe, und nur 265 von 325 in der Adalimumab-Gruppe, während in der Originalpublikation, die seit Januar vorliegt, im Grunde für alle Patientendaten vorliegen, zumindest für den DAS, Disease activity Score, in den dieser Gelenkbefall der 28 Gelenke eingeht. Das ist eine Diskrepanz zu dem Punkt, der für diesen Zusatznutzen ein zweiter Endpunkt ist, der nach Aussage vom pU für den Zusatznutzen herhält. Bei beiden Endpunkten haben wir eine zu große Unsicherheit und sehen eigentlich nicht, dass da im Sinne der Arzneimittel-Nutzenverordnung ein Zusatznutzen zumindest mehr als geringfügig ist. Das ist im Grunde der Hauptpunkt, dass wir eigentlich keinen Zusatznutzen als ausreichend belegt ansehen; um das zumindest von der Nutzenseite zu sagen. Zu der Schadenseite kommen wir vielleicht später noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wille. – Vom pharmazeutischen Unternehmer Replik darauf? – Herr Dr. Orzechowski, bitte schön.

Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences): Herr Dr. Wille, das war eine sehr komplexe Frage. Ich versuche, sie einmal Schritt für Schritt zu adressieren. Wenn irgendetwas offenbleibt, gibt es vielleicht noch jemanden aus dem Gilead-Team, der unterstützt. Zunächst einmal zu dem Remissionsendpunkt: Wir haben für die FINCH1-Studienpopulation, aber auch für die gemäß IQWiG definierte Population für den CDAI signifikante Unterschiede zum aktiven Komparator zeigen können. Der CDAI ist vielleicht der derzeit wichtigste Endpunkt, um Remissionen zu messen, weil der CDAI auch den Punkt der Beeinflussung durch den CAP, was in der Diskussion ist, dass das zuletzt eine sehr große Rolle gespielt hat, umgeht, und hier neben dem Gelenkstatus, basierend auf dem 28 Gelenkstatus, auch weitere relevante Punkte adressiert, die in diesen Score eingehen. Wir haben in beiden Populationen signifikante Unterschiede zeigen können.

Sie haben recht, das ist für den SDAI nicht gezeigt worden, da gab es in beiden Auswertungen zwar gleich gerichtete numerische Trends, aber keine statistische Signifikanz. Wir konnten bei der Booleschen Remission, die als das strengste System zur Beurteilung einer Remission gilt und nach meinem Wissen klinisch kaum angewandt wird, nur in der Population der FINCH1-Studienteilnehmer einen signifikanten Effekt zeigen, der dann bei der Auswertung der gemäß IQWiG-Methodik knapp verlorengegangen ist. Aber wir sprechen, wie gesagt, über

gleichgerichtete Effekte für alle drei Remissionskriterien, und der Zähler ist dabei konsistent signifikant unterschiedlich. Das gilt auch und in diesem Fall nahezu vollständig für die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität. Es ist unstrittig, dass die Remission das Therapieziel schlechthin darstellt, aber es ist auch so, dass je nach individueller Situation eine Remission nicht oder nur schwer erreichbar ist, weil das in einem Therapieziel auch die geringe Krankheitsaktivität sein kann. Da haben wir in der Nachberechnung der geringen Krankheitsaktivität, basierend auf den IQWiG-Kriterien, für alle drei Scores CDAI, SDAI und DAS-28 – der Boole ist nicht definiert – einen signifikanten bis hochsignifikanten Unterschied zu Adalimumab als aktive Vergleichstherapie nachweisen können. Das ist der erste Teil. Wir sehen in der gesamtheitlichen Betrachtung von Remission und da vor allen Dingen unter Berücksichtigung des CDAI und der niedrigen Krankheitsaktivität als bedeutendem Therapieziel durchaus, dass wir zeigen konnten, dass Filgotinib gegenüber Adalimumab einen Vorteil aufweist.

Der zweite Punkt ist insofern komplizierter, als dass wir – Sie haben auf die Zahl der Veränderungen der befallenen sprich: der druckschmerzhaften oder geschwollenen Gelenke abgehoben – jetzt eine Art von Inkonsistenz zu den Composite Scores sehen. Das kann ich jetzt bis ins Letzte nicht auflösen. Die Zahl der Gelenke geht in die Composite Scores ein, aber in dem Fall nur als zwei Komponenten dieser Scores. Das erklärt wahrscheinlich auch, warum sich ein statistisch signifikanter Unterschied beim CDAI nicht zwingend in der Anzahl der druckschmerzhaften oder geschwollenen Gelenke niederschlägt, weil weitere Komponenten in den CDAI hineinspielen. Die statistische Beurteilung und Wertung dieses sehr kleinen Unterschiedes bezüglich der geschwollenen bzw. druckschmerzhaften Gelenke – da war der Unterschied, glaube ich, bei einem – und dann mit Konfidenzintervall aus Sicht des IQWiG nicht mehr statistisch darstellbar. Das kann ich jetzt tatsächlich im Detail nicht kommentieren; es ist so, wie es gemessen wurde. Die Zahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke war auch nicht sekundärer Endpunkt in der Studie, das muss man dazu sagen. Die Studie war auf ACR-20-Response zu Woche 12 gepowert. Da geht die Zahl der Gelenke auch mit ein in die ACR-20. Das ist keine Frage, aber am Ende war die Power der Studie auf einen ganz anderen Endpunkt ausgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Orzechowski. – Ich frage Herrn Wille: Ist das okay? Dann würde ich mit Frau Witt und Frau Bickel weitermachen. Aber zunächst Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Aber diese Diskrepanz der ausgewerteten druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke zu den Zahlen, die in der Originalpublikation im Januar besteht, das ist mir noch nicht ganz klar. Zum anderen: Die druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke waren zwar nicht der primäre Endpunkt, wie Sie aber dargestellt haben, der ACR-20 war der primäre Endpunkt, auf den die Studie gepowert war, und der war auch nicht signifikant. Also, es bleibt im Grunde für uns die Situation, dass wir nicht so richtig verstehen können, ob mit den uns vorgelegten Daten ein relevanter Zusatznutzen wirklich nachweisbar ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wille. – Möchten sie noch einmal ergänzen, Herr Orzechowski? – Offenbar nicht.

Frau Dr. Witt: Ich glaube, seine Verbindung ist nicht da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir weiter. – Dann würde ich Frau Witt und Frau Bickel bitten, und danach gehen wir gleich noch mal zu Herrn Orzechowski. – Frau Witt, GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Witt: Vielen Dank. – Ah, er ist wieder da, okay. Oder? – Ich hätte noch zwei größere Fragen an den pU, zum einen zum Studiendesign, und die andere betrifft das Sicherheitsprofil. Er ist wieder da, okay. – Also noch mal zum Studiendesign: Es waren während der Studie FINCH1 zu definierten Zeitpunkten Therapieanpassungen nach lokalem Behandlungsstandard vorgesehen, wenn die Patienten dieses ACR-20-Response-Kriterium nicht erreicht haben. Könnten Sie einmal ausführen, worauf Sie die ACR-20-Response bezogen haben und was genau unter lokalen Behandlungsstandards zu verstehen ist? Also konkret: Was wurde bei den Therapieanpassungen gemacht? Wie viele Patienten hat es betroffen? Und was noch viel wichtiger ist: Wie sind Sie in den Auswertungen damit umgegangen? Mir ist noch immer nicht ganz klar, was Sie in der Hauptanalyse damit gemacht haben.

Der zweite große Komplex zum Sicherheitsprofil wäre: Die FDA hat uns unseres Wissens Filgotinib aufgrund von Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Risikos der Fertilitätstoxizität bei Männern nicht zugelassen. Die EMA hat die Zulassung an bestimmte Auflagen geknüpft. Das sind die MANTA- und MANTA-RAY-Studien. Könnten Sie uns erläutern, ob es hinsichtlich der Fertilitätstoxizität eine medizinische Rationale gibt? Was sind die klinischen Auswirkungen? Gibt es schon Ergebnisse dieser MANTA-Studien? Wenn ja, wie viele Patienten mit rheumatoider Arthritis waren da drin? – Das war jetzt sehr viel. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Witt. – Wir fangen mit dem pU an, und dann würden wir das noch an die Experten zurückspielen, vielleicht Herrn Krüger, Herrn Niebling, Herrn Wille. – Bitte schön, wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Orzechowski.

Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences): Ich übernehme zumindest die Beantwortung der zwei Fragen von Frau Witt. – Zunächst einmal: Es ist nicht ganz korrekt, dass das Nichterreichen des ACR-20-Kriteriums als Non-Response zu Woche 14 gewertet und dann zur Überführung der Patienten in die Standard-of-Care-Gruppe führte. Das war ein Kriterium, das sich allein an 20 Prozent der befallenen Gelenke orientierte. Das heißt, die anderen Komponenten des ACR-20, die für die primäre Endpunktbestimmung zu Woche 12 eingerechnet werden, spielten bei der Feststellung eines ungenügenden Ansprechens mit Wechsel in Standard of Care keine Rolle. Das ist ein kleiner, aber nicht ganz unbedeutender Unterschied. Tatsächlich ist es so: Das betraf das, was dann als Lack of efficacy in dem Patientenflussdiagramm zum Beispiel in der Publikation, die im Januar herausgekommen ist, ablesbar ist, dass in der Filgotinib-Gruppe bei 6,1 Prozent der Patienten ein Lack of efficacy festgestellt wurde, was dann zum Abbruch führte, und bei 4,3 Prozent der Patienten mit Adalimumab. Es handelte sich hier um niedrige einprozentige Zahlen von Patienten, die dieses Kriterium für die Herausnahme aus der Studie und Weiterbehandlung nach Standard of Care erfüllt haben.

Zu der Frage, was genau mit den Patienten passiert ist, die dann nicht mehr studienprotokollgemäß behandelt wurden, sondern Standard of Care zugeführt wurden, kann ich nichts Genaues sagen. Das liegt daran, dass die Studie, ich glaube, in 100 Zentren in einer zweistelligen Anzahl von Ländern weltweit durchgeführt wurde. Das heißt, es gelten dann die

Standards in den jeweiligen Ländern, in denen die Studienzentren waren. Diese waren beispielsweise in verschiedenen osteuropäischen oder auch in mittelamerikanischen Ländern, wo mir die Standards für Behandlungen im Detail nicht bekannt sind. Die Zahl der deutschen Patienten, die zum Beispiel mit einem Biologikum weiterbehandelt worden wäre, ist in der FINCH1 relativ klein gewesen. Also für das Gros der Patienten kann ich die Frage nicht beantworten.

Der zweite Komplex betrifft das Thema männliche Fertilität. Das nehmen wir sehr ernst. Das ist eine Beobachtung in Tiermodellen, in präklinischen Modellen, und liegt diesen beiden MANTA-Studien zugrunde, die von der FDA beauftragt wurden. Was hat man im Tiermodell beobachtet? Man hat in verschiedenen Säugerspezies, konkret bei Hund und Ratte, bei suprathérapeutischen Dosen sowohl in histologische als auch funktionelle Veränderungen in der Spermienqualität und auch testikuläre Schäden bei hohen Dosen festgestellt. Die Behandlungsexpositionsdauer bei der empfindlicheren Spezies, beim Hund, betrug in einem Fall 13 bis 39 Wochen. Es wurde relativ lange therapiert. Die Ratten wurden 26 Wochen exponiert. Man hat zeigen können, dass bei sehr hohen Dosen, also etwa das Sieben- bis Neunfache der Äquivalenzdosen beim Menschen, beim Hund diese Veränderungen nur partiell reversibel waren. Bei geringeren Dosen waren die Veränderungen voll reversibel, bei sehr hohen Dosen über längere Zeiträume nur partiell reversibel.

Das hat dazu geführt, dass die für uns maßgebliche europäische Zulassungsbehörde darauf bestanden hat, dass an einigen Stellen in der Fachinformation, nämlich in Punkt 4.4.6 und 5.3, auf diesen Punkt eingegangen wird mit der Aufforderung an die Rheumatologen und Rheumatologinnen, männliche Patienten auf diesen Befund hinzuweisen und die Anwendung von Filgotinib unter Abwägung von Nutzen und Risiko mit den Männern zu besprechen. Also, wir haben hier sozusagen an drei Stellen entsprechende risikominimierende Maßnahmen. Es ist eine vorübergehende Maßnahme, weil die EMA auch die Daten aus den beiden noch laufenden MANTA-Studien bewerten möchte. Die Studien sind noch nicht abgeschlossen. Es ist aber mit der EMA vereinbart, dass bis Ende Juni eine Auswertung der entblindeten vorliegenden Daten der EMA vorgelegt wird, um dann zu entscheiden, ob die risikominimierenden Maßnahmen ausreichend sind oder aufgrund der Ergebnisse, die absolut offen sind, die ich auch nicht kenne, entsprechend angepasst werden müssen.

Die letzte Frage von Ihnen war die Zahl der Patienten, die beobachtet wurden, in den beiden MANTA-Studien, MANTA bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und die MANTA-RAY bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Insgesamt wurden in beide Studien etwa 250 Patienten eingeschlossen. Das verteilt sich etwa eins zu eins auf die beiden Teilstudien. Die werden sowohl separat als auch gepoolt ausgewertet, um die Datensicherheit für diese Studien zu erhöhen. Also, derzeit können wir zu den Ergebnissen beim Menschen noch nichts sagen. Es gibt entsprechende risikominimierende Maßnahmen in der Fachinformation, und Ende Juni wird sich die EMA die Daten anschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Orzechowski. – Insbesondere wegen der Nebenwirkungen, wegen der Fertilitätsrisiken vielleicht noch die ergänzende Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie hier das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den bereits zugelassenen JAK-Inhibitoren der rheumatoiden Arthritis ein? Anknüpfend daran würde ich Frau Witt fragen, ob die Frage beantwortet ist. Vielleicht beginnen wir mit Herrn Krüger, dann Herr Niebling, Herr Wille. – Herr Krüger, bitte.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Über dieses spezielle Problem ist gerade ausführlich gesprochen worden. Natürlich ist es so, dass wir in der alltäglichen Anwendung auf diese in der Fachinformation und im Übrigen auch in unseren DGRh-Therapieblättern festgehaltene Besonderheit hinweisen und das mit dem Patienten besprechen, was in der Regel dazu führt, dass Patienten, die noch einen Kinderwunsch haben, solange nicht mit der Substanz behandelt werden, bis klare Daten diesbezüglich vorliegen. Das allgemeine Sicherheitsprofil neben dieser Besonderheit für Filgotinib unterscheidet sich ansonsten sicher nicht oder nur punktuell von den anderen JAK-Inhibitoren. Wir haben vielleicht eine Besonderheit nach den Studiendaten, die wir haben – es gibt noch keine Real-Life-Daten –, dass Zoster-Infektionen seltener auftreten. Es sah eigentlich in allen Studien so aus, dass das eine Besonderheit sein könnte. Ansonsten würde man bei den Substanzen, die vergleichbar sind – lassen wir vielleicht das Tofacitinib beiseite, bei dem es einige offene Fragen gibt – von einem sehr ähnlichen Sicherheitsprofil ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Krüger. – Herr Niebling vielleicht? Jawohl, bitte, Herr Niebling.

Herr Prof. Dr. Niebling (AkdÄ): Was vielleicht zu ergänzen ist, sind die Lymphozytopenien, die unter Filgotinib deutlich häufiger auftreten. Das ist in der Fachinformation auch erwähnt. – Ich hoffe, Sie verstehen mich, Herr Hecken, weil ich einen Widerhall habe. – Übelkeit ist nicht bedrohlich, aber für die Patienten sehr unangenehm. Dann möchte ich an Frau Witt noch meine Frage zu Sicherheitsstudien anknüpfen. Es gab am 4. Februar eine Drug Safety Communication der FDA und wenige Tage zuvor eine Pressemitteilung von Pfizer, Tofacitinib betreffend. Thema war das erhöhte Risiko für Tumoren und auch für kardiovaskuläre Komplikationen. Da meine Frage an den Hersteller, ob entsprechende Langzeitsicherheitsstudien schon angelegt oder zumindest geplant sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Niebling. Sie waren sehr gut zu verstehen. – Dann gebe ich das sofort weiter an den pharmazeutischen Unternehmer, danach ist Frau Witt wieder dran, dann Frau Bickel. – Bitte, Herr Dr. Orzechowski.

Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences): Vielen Dank für die wichtige Frage und die bedeutsamen Feststellungen in Bezug auf aktuelle Entwicklungen im Therapiegebiet. – Eine kleine Korrektur vielleicht, die ich mir erlauben möchte: Es sind die Neutropenien, bei denen in den Studien ein moderater Abfall bei mit Filgotinib behandelten Patienten gesehen wurde, bei den Lymphozytopenien war der Effekt, wenn überhaupt, deutlich weniger. Vielleicht noch abschließend dazu: Es wurde keine Zunahme von fieberhaften Zuständen im Zusammenhang mit der ... (akustisch unverständlich) von Neutropenien, was sich dann sehr schnell stabilisiert hat, und dann ist es über die Zeit auch komplett konstant geblieben. Hier ist keine kritische Situation für die Patienten mit der Veränderung dieses einen Parameters verbunden gewesen.

Zu der Frage der ORAL Surveillance, also das Tofacitinib, das in dieser von der FDA schon vor vielen Jahren beauftragten Langzeitsicherheitsstudie untersucht wurde, muss man sagen, dass wir mit großem Interesse, durchaus auch mit Sorge, sehen, was dort gesehen wurde. Nun muss man allerdings sagen, dass sich Tofacitinib und Filgotinib pharmakologisch unterscheiden und dass wir allein schon deshalb nicht denken, dass es zulässig wäre, Daten aus dieser Studie, die bei Risikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse, also mindestens ein Risikofaktor oder mehrere mussten vorliegen, um aufgenommen zu werden, dass diese Daten

auf andere Substanzen übertragen werden können. Die Vermutung, dass es sich hierbei um quasi Substanzklassen-typische oder -spezifische Effekte handelt, steht im Raum, bedarf aber aus unserer Sicht noch weiterer Untersuchungen, zum Beispiel einer genauen Betrachtung der Patienten, die in ORAL Surveillance vor allen Dingen durch erhöhte Raten an Lungenkarzinomen auffielen. Hier sind, glaube ich, entsprechende Subgruppenanalysen wichtig, die vermutlich seitens des pharmazeutischen Herstellers von Tofacitinib angestrengt werden.

Für Filgotinib muss man sagen: Wir haben aufgrund der nach wie vor limitierten Exposition gegenüber der Substanz nur begrenzte Erfahrungen, aber immerhin aus den DARWIN- und FINCH-Studien etwa 6.100 patient-years of exposure, auf die wir zurückblicken und sehen keine Signale, wo wir sagen würden, das ist jetzt so klar, dass man hier mutmaßen muss, dass da ein Problem besteht. Gerade wenn Sie auf die Thromboembolien, auf die Major Cardiac Adverse Events, schauen, bewegen wir uns in einem Bereich von null bis einem Ereignis pro hundert Patientenjahre. Es ist unglaublich schwierig, dann abzuleiten, wenn wir 0,1 und 0,2 vergleichen, zu sagen: Ist das jetzt tatsächlich ein Signal oder nicht? Die Konfidenzintervalle überschneiden sich alle. Also, es ist statistisch ausgesprochen schwierig, da jetzt schon Schlussfolgerungen abzuleiten. Gut ist, dass, wenn solche Studien wie ORAL Surveillance dazu führen, dass das Augenmerk der behandelnden Rheumatologen und Rheumatologinnen hinsichtlich solcher Patienten oder auch früher Symptome von entsprechenden Nebenwirkungen sehr sorgfältig beobachtet werden, um entsprechend zu reagieren. Aber im Moment sehen wir aufgrund der Daten aus den randomisierten Studien ein sehr vorteilhaftes Risiko für Filgotinib.

Was wir tun, um die Evidenz im Bereich der Real-World-Praxis zu erweitern, sind verschiedene Maßnahmen. Das eine ist, dass sich Gilead an der Förderung des RABBIT-Registers – das ist das deutsche Langzeitregister für Januskinase-Inhibitoren und Biologika im Vergleich zu den konventionellen DMARDs beteiligt; das ist Teil einer europaweiten Postmarketing-Risikobewertung. Neben Rabbit werden vier weitere Register aus insgesamt fünf europäischen Ländern und fünf unabhängigen Registern in diese Studie eingeschlossen, sodass wir im Laufe der nächsten Zeit zunehmend belastbare Daten erhalten werden. Zusätzlich führt Gilead bzw. später dann Galapagos, eine Phase-IV-Studie durch, die neben der therapeutischen Wirkung von Filgotinib auch Daten zur Sicherheit unter Real-World-Bedingungen in Deutschland und anderen europäischen Ländern erheben wird, sodass wir denken, dass es hier doch zwei sehr große Aktivitäten gibt, um dieses Thema zu adressieren. – Damit würde ich die Beantwortung der Frage schließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Orzechowski. – Ich habe jetzt noch eine Wortmeldung von Herrn Dr. Wille dazu. Dann würde ich aber gerne zurückgehen zu Frau Witt, Frau Bickel und Herrn Kuhn, die sich gemeldet haben. – Herr Wille, bitte, eine Bemerkung dazu oder eine Nachfrage, aber dann gehen wir weiter.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich wollte nur noch kurz richtigstellen: Es ist schon so, dass Lymphopenien deutlich häufiger waren und nicht die Neutropenien. Ich will aus Ihrem Modul IVa einmal die Zahlen vorlesen: Das sind 2,7 versus 0,6, was auch bei so einer statistischen Berechnung signifikant war. Es geht schon um Lymphopenien, und diese Lymphopenien sind in unseren Augen nicht so ganz unproblematisch, insbesondere im Langzeitverlauf. Wir wissen, dass zwar selten, aber dann schwerwiegende Infektionen

darunter entstehen können. Wir wissen das zum Beispiel von der Fumarsäure, wo es diese Problematik gibt, dass da diese PML, diese progressiven multifokalen Leukoenzephalopathien auftreten. Das ist in der FINCH1-Studie nicht beobachtet worden, aber das sind Dinge, die in der Langzeitanwendung auftreten können. Die Frage wäre: Gibt es auch hinsichtlich dieser Problematik eine Surveillance für die Daueranwendung oder für die Anwendung im Markt? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wille. – Noch mal Herr Orzechowski, dann Frau Witt zur Frage, ob ihre Frage beantwortet ist, dann Frau Bickel und Herr Kuhn. – Herr Orzechowski, bitte.

Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences): Danke, Herr Wille, dass Sie da noch mal insistiert haben. Möglicherweise haben wir auf zwei verschiedene Daten geschaut, einmal auf die mittleren Veränderungen oder den Anteil der Patienten, die eine höhergradige Lymphopenie hatten. Wahrscheinlich meinten Sie letztere. – Bezüglich hämatologischer Veränderungen ist keine spezifische Postmarketing-Aktivität geplant, sondern diese werden im Rahmen der nichtinterventionellen Studie, wo auch, wie in der Routine üblich, Laborparameter erhoben werden, beobachtet werden. Es gibt aus unserer Sicht derzeit keine weiteren Hinweise, die das rechtfertigen würden, zumal auch die EMA ausdrücklich eine Untersuchung ähnlich wie bei Tofacitinib und Baricitinib bei Risikopatienten nicht angestrengt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Orzechowski. – Jetzt frage ich Frau Witt: Frau Witt, war Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Witt: Bei meiner Frage von vorhin ist immer noch etwas offen, aber wir würden gleich dazu nachhaken und wenn ich darf, Herr Hecken, würde ich an meinen Kollegen, Herrn Kuhn, übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay, dann nehmen wir Herrn Kuhn vor, danach ist Frau Bickel dran.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Eine ganz kurze Nachfrage dazu: Diese Phase-IV-Studie wird also keine Risikopopulationsstudie sein wie ORAL Surveillance, wie ich das gerade verstanden habe. Ist das richtig?

Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences): Das ist richtig.

Herr Kuhn: Der andere Punkt vielleicht noch zu den Lymphopenien: Es gab zwei Todesfälle. – Gut, das ist richtig. Das heißt, es wird es keine Studie wie ORAL Surveillance geben, die diese Risiken, VTE oder Malignome – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hat Herr Orzechowski gerade bestätigt, damit wir das auch fürs Protokoll haben, von dem der Zwischenruf kam. – Ja, bitte Herr Kuhn, weiter.

Herr Kuhn: Der zweite Punkt war: Es gab zwei Todesfälle aufgrund von Septitiden, wovon zumindest einer, glaube ich, auf einer Lymphopenie oder Leukopenie fußte. Ist das richtig?

Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences): Alle Todesfälle, die im Rahmen der Studie aufgetreten sind, wurden genau dokumentiert, im Rahmen der Zulassung von der EMA

angeschaut und sind Teil des Public Assessment Reports. Schaut man sich die Verteilung der Todesfälle an, dann sieht man in gewisser Weise, das, was in der Bevölkerung wie der der rheumatoiden Arthritispatienten in dieser Altersgruppe zu erwarten ist. Etwa die Hälfte der Patienten hatte einen Todesfall aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, ein größerer Teil hatte Todesfälle infolge infektiöser Komplikationen, wobei die Infektionen insgesamt in der Studie überhaupt nicht auffällig waren. Man hatte das Gefühl, dass bei Filgotinib die Infektionsrate insgesamt im Vergleich zu den anderen Gruppen sogar niedriger ist. Es kann durchaus sein, dass es hier im Rahmen einer septischen Komplikation einen Patienten gab, der an einer hämatologischen Veränderung assoziiert war, das kann ich jetzt im Einzelnen, ohne die Daten noch mal anzuschauen, nicht bestätigen. Dazu müsste ich mir das noch mal ansehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Orzechowski. – Herr Kuhn, Nachfrage?

Herr Kuhn: Ist geklärt, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker, insbesondere an Herrn Professor Krüger Bezug nehmend auf die Stellungnahme, die die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie abgegeben hat. Da würde ich gern den Stellenwert wissen. Ich weiß, wir haben das schon einmal diskutiert, aber ich habe aus Ihrer Stellungnahme einen etwas anderen Blickwinkel wahrgenommen, der Stellenwert SDAI, CDAI und bei der Booleschen Definition. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen. Das IQWiG hat nur den CDAI ausgewertet, weil da keine Entzündungsparameter einfließen. Dazu die Frage: Wie werden der SDAI und die Boolesche Definition in der Klinik bewertet? – Das ist die erste Frage, die ich habe.

Die zweite Frage ist: Wir haben vor kurzem einen anderen JAK-Inhibitor, das Upadacitinib, bewertet. Da zeigte sich doch in mehr Endpunkten ein statistisch signifikantes Ergebnis zum Vorteil von Upadacitinib, wenn man das einmal mit Filgotinib vergleicht. Da ist die Frage aus der Anwendung: Würden Sie die JAK-Inhibitoren als vergleichbar von der Wirksamkeit ansehen, oder sehen Sie da Unterschiede? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Dann beginnen wir mit Herrn Professor Krüger. – Bitte schön, Herr Krüger.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Zur ersten Frage: Der DAS-28 ist als Bemessungskriterium der Remission eigentlich abgelöst, kann man sagen, auch wenn das in der Praxis bisher nicht zu 100 Prozent angekommen ist; aber das sagen alle Leitlinien. Ich glaube, das wird sich durchsetzen. CDAI und SDAI gelten als gleichwertig. Der einzige Unterschied ist, dass man den CDAI sozusagen sofort hat, weil kein Laborparameter enthalten ist. Für Filgotinib und für die anderen JAK-Inhibitoren ist nicht ganz eindeutig gezeigt, dass wirklich das CRP wie wir das von den Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten kennen – Da ist es ja ganz klar, die eliminieren gewissermaßen das CRP und damit ist der SDAI fehleranfälliger als der CDAI. Für die JAK-Inhibitoren ist das in dieser Form an und für sich nicht gezeigt. Es ist ganz interessant, auch in dem Dossier, dass bei der Low-Disease-Activity die Relation genau umgekehrt ist. Da

zeigt der SDAI ein signifikantes Ergebnis und bei der Remission der CDAI. Die gelten, sagen wir einmal, für andere Substanzen als Interleukin-6-Blocker als gleichwertig.

Das Boolesche Kriterium hat sich generell nicht durchgesetzt. Das ist das strengste, ganz klar, aber das führt auch dazu, dass man minimale Remissionsraten in allen Studien hat und immer weiter von dem Ziel abrückt, dass eine Remission das Kriterium ist, das wir erreichen wollen. Das ist für die Booleschen Kriterien auch gut untersucht. Das Patient-Reported-Kriterium, also die Selbsteinstufung des Patienten ist einfach zu störungsanfällig. Da fließen viele Elemente ein, die mit der Krankheit nichts zu tun haben. Wenn man die bei den Booleschen Kriterien herausrechnet, bekommt man ganz andere Ergebnisse, als wenn die mit dabei sind. Das ist einer der Gründe, dass man das im Grunde nicht anwendet. Also, im Moment sind der CDAI und bei den meisten Substanzen der SDAI gleichwertig die Kriterien der ersten Ordnung für die Remission.

Zur zweiten Frage: Da muss man bei der Einschätzung sehr vorsichtig sein. Es gibt keine Head-to-Head-Studien zwischen den einzelnen JAK-Inhibitoren. Das wäre eigentlich das einzige harte Kriterium, um Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen, was die Wirksamkeit betrifft, tatsächlich festzustellen. Wenn man sich nur die Studien anschaut, dann sind das Populationen, die nicht unbedingt eins zu eins miteinander vergleichbar sind. Deshalb ist es schwer, zu sagen, wenn die eine Substanz deutlichere Unterschiede zeigt und die andere Substanz weniger deutliche, dann kann das bedeuten, dass die erste Substanz noch ein wenig wirkstärker ist. Es kann aber genauso gut bedeuten, dass einfach die Studienpopulationen so unterschiedlich waren, dass unterschiedliche Ergebnisse herausgekommen sind. Also, im Moment – das wird im Prinzip die Praxis zeigen, wo wir noch am Anfang stehen bei diesen beiden Substanzen – wird man erst einmal, wie die Leitlinien – – Im Übrigen sagen sowohl die deutsche als auch die EULAR Recommendations, dass die Substanzgruppen Biologika und JAK-Inhibitoren insgesamt auf einer Stufe zu sehen sind. Solange man keine Head-to-Head-Ergebnisse hat, wird man es erst mal dabei belassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Krüger, für diese Ausführungen. – Jetzt habe ich noch eine Ergänzung von Frau Biester, dann würde ich wieder zu Frau Bickel zurückgehen, ob ihre Frage beantwortet ist. – Frau Biester, bitte.

Frau Biester: Es ist keine Ergänzung, es wäre eine Anschlussfrage, deshalb kann gerne Frau Bickel erst ihren Punkt fertigmachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gehe ich zurück zu Frau Bickel. – Frau Bickel, waren Ihre beiden Fragen beantwortet?

Frau Bickel: Ich habe auch noch eine Anschlussfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, dann fragen Sie.

Frau Bickel: Darf ich sie jetzt als Erstes stellen? Okay. – Wir haben die Stellungnahme der AkdÄ bezüglich des Sicherheitsprofils. Sie haben das bei Tofacitinib auch kritisch gesehen, Herr Dr. Wille, das haben Sie eben erwähnt. Aber jetzt hätte ich gern die Einschätzung von Ihnen, Herr Professor Krüger, wie Sie das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren sehen. Ist es

für Sie wirklich noch erste Wahl, die JAK-Inhibitoren einzusetzen, sie auf die gleiche Stufe wie TNF-Alpha-Blocker zu setzen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Da hat sich im Prinzip im Moment noch nichts geändert, die ORAL-Surveillance-Studie, über die schon geredet wurde, ist überhaupt noch nicht publiziert. Alles, was wir bisher haben, ist eine Pressemitteilung von Pfizer, bei der übrigens von der möglichen Komplikation von thromboembolischen Ereignissen, die einmal zu einem Rote-Hand-Brief geführt hat, plötzlich gar keine Rede mehr war. Also, man wird mit großem Interesse – und das wird auch in nächster Zeit geschehen – die Publikation dieser Studie abwarten. Dass mehr kardiovaskuläre Ereignisse auftreten, halte ich zum Beispiel für überhaupt nicht überraschend, weil wir wissen, dass TNF-Inhibitoren, die die Vergleichsgruppe waren, kardiovaskulär einen massiven protektiven Effekt haben. Hier hat man vielleicht das Pech gehabt, einen Komparator zu verwenden, von dem man 2012 noch nicht wusste, dass er ausgesprochen protektiv ist.

Sicher ist die Frage der Lungenkarzinome sehr ernst zu nehmen. Das ist ein völlig überraschender Befund, weil wir den bisher bei den Biologika und JAK-Inhibitoren überhaupt nicht hatten, und da muss man wirklich die Publikation abwarten. Ich habe kurz hineingeschaut. Da sind wohl insgesamt 15 versus acht Fälle ungefähr in diesem Bereich, und man wird sich natürlich diese 15 Fälle anschauen. Also, was sind das für Fälle von Lungenkarzinomen, die diesen überraschenden Befund hervorgerufen haben? Man kann jetzt noch nicht sagen, ob dieser Punkt speziell die Einschätzung der gesamten Gruppe der JAK-Inhibitoren verändern wird. Es kommt noch hinzu, das ist ein Ergebnis, das wir im Moment von Tofacitinib haben. Auf der anderen Seite: Wir haben für die anderen Substanzen noch keinerlei Langzeiterfahrung, sondern nur Studienergebnisse. Theoretisch sind da natürlich manche Überraschungen möglich, wenn im RABBIT-Register zum Beispiel größere Zahlen von Patienten behandelt worden sind. Insofern wissen wir über das real life bei den JAK-Inhibitoren, vielleicht mit Ausnahme von Tofacitinib, noch nicht allzuviel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Her Professor Krüger. – Frau Bickel, okay?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Biester.

Frau Biester: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pU, und zwar wurde gerade das Fehlen von Direktvergleichen zwischen den JAK-Inhibitoren angesprochen. Da wollte ich fragen, ob Sie weitere Studien planen, die diese Fragestellung zum Beispiel beantworten können. Es gibt noch weitere Anwendungsgebiete von Filgotinib in der Monotherapie oder Patienten, die schon mit mehreren Biologika vorbehandelt wurden. Planen Sie da direktvergleichende Studien mit anderen Wirkstoffen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Orzechowski, bitte schön.

Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences): Frau Biester, es ist keine direktvergleichende, also Head-to-Head-Studie, geplant. Alles, was wir an Daten erhalten werden, wo man dann Vergleiche anstellen kann, das werden die Daten aus den Registern sein. Das ist absolut

üblich und zulässig, mit allen methodischen Einschränkungen, dieses hinsichtlich Monotherapie und Versagen nach Biologika zu analysieren. Da haben wir die FINCH2- und FINCH3-RCTs durchgeführt mit klaren Aussagen hinsichtlich der Wirksamkeit, auch in der Monotherapie, allerdings nicht innerhalb der zugelassenen Indikation. Deshalb hat das hier nur am Rande eine Rolle gespielt, aber auch des Nachweises der Wirksamkeit bei Versagen von einer oder mehreren biologischen Therapien in der FINCH2. Diese Daten werden wir im Rahmen der Phase-IV-Studie, der nichtinterventionellen Studie, bekommen, weil wir davon ausgehen, dass Patienten nach Biologika-Versagen dort aufgenommen, beschrieben werden. Möglicherweise wird es auch Erkenntnisse zur Anwendung als Monotherapie geben, wobei, so, wie ich die Rheumatologen und Rheumatologinnen kennengelernt habe, sind die doch recht konsequent in der Umsetzung ihrer Leitlinie, sodass die kombinierte Anwendung von MTX mit Filgotinib zunächst einmal ganz klar im Vordergrund stehen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Orzechowski. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Genau, das ist auch meine Frage an die Kliniker. Wird in der rheumatoiden Arthritis eher mit Methotrexat als Add-on therapiert, oder ist die Monotherapie ausschlaggebend, also jetzt auch bei den JAK-Inhibitoren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Fangen wir mit Herrn Krüger an, dann Herr Niebling, Herr Wille. – Herr Krüger, bitte.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Also, Patienten, wenn man sie fragt, möchten größtenteils natürlich ohne Methotrexat – nicht am Anfang, aber im weiteren Verlauf behandelt werden, weil viele Missempfindungen haben, die zum Teil an die Langzeittherapie gekoppelt sind. Wir sehen zum Beispiel im RABBIT-Register, dass selbst bei Substanzen, die nicht für die Monotherapie zugelassen sind, in ungefähr 30 Prozent der Fälle der Einsatz monotherapeutisch erfolgte. Das ist bei den JAK-Inhibitoren anders. Die können, wenn MTX aus irgendeinem Grunde nicht gewollt wird, nicht geht, monotherapeutisch eingesetzt werden. Die Daten, die wir bisher haben – übrigens aus der FINCH-Studie, aber auch vom Upadacitinib – legen nahe, dass es praktisch keinen Unterschied zwischen der Monotherapie und der Kombi gibt. Trotzdem folgen wir im Moment noch der Leitlinie und gehen in die Therapie hinein, wenn es keine Kontraindikationen gegen MTX gibt, zunächst mal mit der Kombi. Wenn allerdings eine gute Wirkung erreicht ist, nehmen wir das MTX in der Regel heraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krüger. – Ergänzungen, Herr Niebling?

Herr Prof. Dr. Niebling (AkdÄ): Ich kann Ihnen da nur 30 Jahre Hausarztterfahrung beisteuern, Frau Bickel. Wir haben die Bestrebung, Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis möglichst frühzeitig in Rücksprache mit unserem mitbehandelnden Rheumatologen zu behandeln, und da steht an erster Stelle unverändert MTX mit Glukokortikosteroiden als Startdosis, die dann möglichst über die Zeit ausgeschlichen werden. Dann werden die Patienten beim Rheumatologen oder der Rheumatologin vorgestellt, und dann erfolgt die Weichenstellung in dem Sinne, wie es Herr Krüger eben geschildert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Niebling. – Ergänzungen Herr Dr. Wille?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Eigentlich keine weiteren Ergänzungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Vielen Dank. – Gleich noch einmal in die Richtung: Könnten Sie vielleicht den Stellenwert zwischen MTX oral angewendet oder der subkutanen Anwendung erläutern? Was ist im deutschen Versorgungskontext häufiger? Gibt es Unterschiede in der Wirksamkeit? – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Da sind wir eigentlich auf einer Linie mit allen Leitlinien. Wir beginnen die Therapie, wenn es irgend geht, parenteral, weil sehr gut gezeigt ist, dass der Wirkeintritt schneller ist, dass ein Viertel der Patienten Probleme mit der oralen Resorption hat. Da liegt die Gefahr nahe, dass man in einer sehr sensiblen Phase zeitlich gesehen drei Monate sozusagen in den Sand setzt, wo wir möglichst schnell eine gute Wirkung haben wollen, weil dieses Viertel einfach keine Wirkspiegel aufbaut. Das ist der Grund dafür, dass man heute sagt, man beginnt die Therapie in jedem Fall parenteral, wenn ein Patient nicht unüberwindliche Abneigungen gegen Nadeln, sage ich mal, hat. Dann, wenn eine gute Wirkung eingetreten ist, versucht man allerdings, auf die ökonomischere und auch einfachere orale Weitertherapie überzugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krüger. – Ich sehe, Herr Niebling nickt; Herr Wille auch. Okay. – Dann frage ich Frau Witt: Frage beantwortet?

Frau Dr. Witt: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann frage ich: Gibt es weitere Fragen? – Herr Clausen, bitte.

Herr Clausen (Deutsche Rheuma-Liga): Ich habe eine Frage an Herrn Professor Krüger. Sie sind vorhin schon darauf eingegangen, dass Sie für die klinische Remission SDAI und CDAI als gleichwertig ansehen und den DAS-28 nicht mehr für aktuell halten. Aber auf die niedrigere Krankheitsaktivität sind Sie nicht eingegangen. Sehen Sie das genauso, oder würden Sie da den DAS-28 noch als gleichwertig einbeziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Krüger.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Nein, das sehe ich genauso. Es gibt keinen Grund, das sind nur auf der Skala unterschiedliche Bereiche, die erfüllt werden müssen. Insofern gibt es zwischen Remission und niedriger Krankheitsaktivität keine unterschiedliche Beurteilung. Wo man den DAS-28 noch sehr gut verwenden kann, ist intraindividuell für den Langzeitverlauf. Da tut er seinen Dienst, wenn man sieht, wie sich die Höhe verändert. Also, wer in dieser Hinsicht noch daran hängt, kann ihn dafür verwenden. Aber für die Messung der Remission

ist er eigentlich, muss man sagen, wegen der vielen Fehler, die er beinhaltet, überholt und auch Low-Disease-Activity.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krüger. – Zufrieden, Herr Clausen?

Herr Clausen (Deutsche Rheuma-Liga): Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. Wer macht das? Herr Kandlbinder wieder? – Bitte schön, Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Das mache ich gerne. – Jetzt haben wir eine Stunde und 15 Minuten sehr intensiv gesprochen und umfassend diskutiert. Ich möchte nur sagen, entsprechend der AMNOG-Vorgaben haben wir in unserem Dossier sämtliche Datenanalysen IQWiG-konform durchgeführt, auch die Hinweise aus dem IQWiG-Bericht aufgenommen und die Daten entsprechend der dort definierten Population noch mal in unserer Stellungnahme nachgereicht. Insofern zeigt sich hier für uns ein sehr konsistentes Datenbild für Filgotinib. Das würde entsprechend erlauben – – Für einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen würde es reichen, eine Therapiezielremission und niedrige Krankheitsaktivität abzuleiten sowie auch für die Funktionalität bei vergleichbar guter Lebensqualität und Sicherheit. – Damit vielen Dank an alle, die Stellung genommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kandlbinder, für dieses kurze Resümee. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was hier erörtert worden ist. Damit können wir diese Anhörung schließen. Danke, dass Sie da waren. Schönen Resttag noch. – Für die Mitglieder des Unterausschusses: Bitte wieder neu erwählen, in zwei Minuten geht es weiter. Wir sind ohnehin schon in Zeitverzug. Danke schön und bis zum nächsten Mal. Tschüss!

Schluss der Anhörung: 11:15 Uhr

7. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Filgotinib

Stand: Juni 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Filgotinib [rheumatoide 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

Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V

- Beschluss zu Baricitinib vom 21. September 2017
- Beschluss zu Tofacitinib vom 19. Oktober 2017 bzw. 1. November 2018
- Beschluss zu Sarilumab vom 15. Februar 2018

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. August 2013

Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zu

- Adalimumab, Infliximab, Leflunomid

IQWiG-Beauftragung zu Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis ; IQWiG-Vorbericht A16-70 vom 6. Juni 2018

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:	
Filgotinib	
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 [...]
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 [...]
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, [...]
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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	extraartikulären Manifestationen (...) [...]
Prednison H02AB07 (z.B. Prednison- ratiopharm®)	ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: Rheumatologie: - [...] - Aktive rheumatoide Arthritis (...) mit schweren progredienten Verlaufsformen, z. B. schnell destruierend verlaufende Form (...) und/oder extraartikuläre Manifestationen (...) [...]
Klassische (synthetische) DMARDs (Basistherapeutika)	
Chloroquinphosphat P01BA01 Resochin®	Chronische Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) einschließlich juveniler chronischer Arthritis. [...] (Stand: Juli 2016)
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	Azathioprin Heumann ist bei Patienten mit nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt, wenn Glukokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	- Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritits), die mit weniger toxischen, antirheumatischen Basis-Therapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) nicht kontrolliert werden können [...] (Stand: August 2016)
Ciclosporin L04AD01 Deximune®	Rheumatoide Arthritis: Behandlung von schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis. [...] (Stand: Dezember 2015)
Natriumaurothio- malat , M01CB01 Tauredon®	Chronische Polyarthritits (rheumatoide Arthritis) (Stand: November 2012)
Penicillamin M01CC01 Metalcaptase®	Chronische Polyarthritits 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	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: September 2016)
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 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-naïve, 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: Juni 2016)
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: Juni 2016)
Biologische DMARDs 2. Sonstige	
Abatacept L04AA24 Orencia®	<i>CTLA-4-Analogon zur Blockade der T-Zellaktivierung</i> Rheumatoide Arthritis ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprechen. Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. (Stand: April 2016)
Anakinra L04AC03 Kineret®	<i>IL-1β-Antagonist</i> 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.	<i>Anti-CD20-Antikörper</i> Rheumatoide Arthritis MabThera in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis 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®	<i>IL-6-Antagonist</i> 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 2016)
Sarilumab L04AC14 Kefzara®	<i>IL-6-Antagonist</i> Kefzara 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 (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kefzara kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist. (Stand: August 2017)
Weitere gezielte Therapien: tsDMARDs	
Baricitinib L04AA37 Olumiant®	<i>JAK1/JAK2-Inhibitor</i> Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(Stand: Februar 2017)

Tofacitinib
L04AA29
Xeljanz®

JAK1/JAK2-Inhibitor

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. (Stand: März 2017)

Quellen: Lauer-Fischer; AMIS; Fachinformation

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-105 (Filgotinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. Juni 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews	18
3.3 Systematische Reviews.....	41
3.4 Leitlinien.....	54
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	77
Referenzen	85
Anhang	88

Abkürzungsverzeichnis

ABAT	Abatacept
ABT	Abatacept
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
ADL	Adalimumab
AWMF	The Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)
AZA	Azathioprine
bDMARD	biological DMARD
CI	Confidence interval
CQ	Chloroquine
csDMARD	conventional synthetic DMARD
CTZ	Certolizumab
CyA	Cyclosporine
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
ETN	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss)
GIN	Guidelines International Network
GOL	Golimumab
GoR	Grade of Recommendations
HCQ	Hydroxychloroquine
HR	Hazard ratio
IFX	Infliximab
IM	intra-muscular
INF	Infliximab
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
IV	intravenous
LEF	Leflunomide
LFN	Leflunomide

LoE	Level of Evidence
MTX	Methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
RA	Rheumatoid arthritis
RTX	Rituximab
Sc	subcutaneous
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSZ	Sulphasalazine
TCZ	Tocilizumab
TOFA	Tofacitinib
TRIP	Turn Research into Practice Database
tsDMARD	targeted synthetic DMARD
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend oder mit einer Unverträglichkeit auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *rheumatoide Arthritis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.05.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, IQWiG, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1567 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 30 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2018 [11].

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 – Sarilumab

Indikation

Kevzara® 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 (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kevzara kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
b1) Sarilumab in Monotherapie (wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- b2) Sarilumab in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Sarilumab in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b1) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab.
- b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [12].

Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 – Tofacitinib

Siehe auch [10]:

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

Indikation

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

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat(MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

¹ Ungünstige Prognosefaktoren:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

b2) Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Tofacitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß des Zusatznutzens

a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab.

b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab + MTX.

b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017[13].

Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. September 2017 – Baricitinib

Indikation

Baricitinib (Olmiant®) ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olmiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden

Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

¹ Ungünstige Prognosefaktoren:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

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

b1) Baricitinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

b2) Baricitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab.
- b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Adalimumab + MTX.
- c) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [14].

Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln

Adalimumab

(Humira®)

Beschluss vom: 21.11.2006

In Kraft getreten am: 12.07.2007

BAnz. 2007 Nr. 126; 11. Juli 2007, S. 6932

Bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) sollen möglichst früh mit Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs = „Basistherapeutika“) behandelt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass hierdurch die Prognose der RA günstig beeinflusst wird und dass dieses Vorgehen entscheidend zum Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkungen beiträgt.

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. Folsäurepräparate), 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.

[...] 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. [...] 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, DAS-Score, Labor) zu verzeichnen ist, ist die Therapie mit Adalimumab abzusetzen.

[...]

Infliximab bei Rheumatoider Arthritis

(z.B. Remicade®)

Beschluss vom: 26.02.2002

In Kraft getreten am: 22.06.2002

BAnz. 2002, Nr. 112 vom 21.06.2002, S. 13 577

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Behandlung mit Infliximab stellt eine Alternative zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis dar, wenn eine Therapie mit allen individuell indizierten DMARD's ("Basistherapeutika") einschließlich MTX bis zu einer Dosis von 25 mg pro Woche (+ ggf. Folsäure) und deren Kombinationen erfolglos geblieben ist (Smolen 1999, Furst 2000). Diese müssen lang genug (in der Regel mindestens 6 Monate), in adäquater Dosis und unter fachlich kompetenter Überwachung eingesetzt worden sein (Empf.)

[...]

Infliximab muss zusammen mit MTX verabreicht werden. Soweit eine Indikation für eine Therapie mit einem TNF alpha-Hemmer besteht und keine gesicherte Kontraindikation für MTX oder Infliximab vorliegt, ist derzeit eine Prioritätensetzung aufgrund der Studienlage nicht möglich (Klippel). Damit stellt die Wirtschaftlichkeit einen wesentlichen Gesichtspunkt bei der Produktwahl dar. Die Praxisausstattung (Unterbringung für die 2stündige Infusion und die 1-2stündige Nachüberwachung) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl.

Die Therapie ist zu beenden, wenn nach 8 - 12 Wochen keine signifikante Besserung der klinischen und humoralen Entzündungsaktivität zu verzeichnen ist (Furst).

[...]

Leflunomid

(z. B. Arava®)

Beschluss vom: 16.08.2007 / 15.05.2008

In Kraft getreten am: 21.12.2007 / 03.09.2008

BAnz. 2007, Nr. 238 vom 20.12.2007, S. 8 316 / BAnz. 2008, Nr. 132 vom 02.09.2008, S. 3 216

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Rheumatoide Arthritis

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) sollten möglichst frühzeitig mit Basistherapeutika (Basistherapeutikum = Disease Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) behandelt werden, um die Entwicklung von Funktionseinschränkungen zu vermeiden.

Ein engmaschiges Monitoring der Krankheitsaktivität unter Therapie mit DMARDs ist wichtig für die Prognose der Erkrankung. Ein unzureichendes Ansprechen sollte umgehend zu Therapie-Modifikationen führen.

[...]

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien hat sich Leflunomid als ähnlich wirksam erwiesen wie MTX oder SSZ (s.u. Abschnitt Wirksamkeit). 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 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 Adalimumab und 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.

IQWiG, 2018 [17].

Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis - Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: A16-70

Version: 1.0

Stand: 30.05.2018

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von Biologika im Vergleich untereinander bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit rheumatoider Arthritis. Alle zum Zeitpunkt der Beauftragung durch den G-BA zugelassenen Biologika sollten untereinander verglichen werden und waren damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention.

[...]

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 6 Monaten (24 Wochen) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Eine systematische Literaturrecherche [...] wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database [durchgeführt].

Die letzte Suche fand am 02.03.2017 statt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Dokumente von Herstellerfirmen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, die Website des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

[...] Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Für Studien, deren Kontrollintervention ausschließlich als Brückenkompator in eine Netzwerk-Metaanalyse (NMA) einging, wurde das Verzerrungspotenzial nur bewertet, wenn es als Faktor bei Überprüfung der Strukturqualität zu untersuchen war oder wenn es zur Ableitung der Beleglage ausschlaggebend war (Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschieds auf Basis eines indirekten Vergleichs, bei dem für eines der oder beide Biologika nur 1 Studie vorlag). [...]

Da das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung der Vergleich der Biologika untereinander war, wurden ausschließlich NMAs berechnet, in denen mindestens 50 % der für eine Teilfragestellung zugelassenen Biologika abgebildet waren.

Die Einzelergebnisse wurden mithilfe von NMA analysiert, sofern für die Studien innerhalb der jeweiligen Teilfragestellungen eine ausreichende Strukturqualität vorlag, das heißt, die Annahmen von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz waren erfüllt oder nicht offensichtlich verletzt [...]

Fazit

Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen (Teilfragestellung 4)

In der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Biologika untereinander verglichen: Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Tocilizumab. Es lagen nur 2 Studien mit einem direkten Vergleich von Biologika vor. Für Tocilizumab gingen keine Daten in die Netzwerk-Metaanalysen ein, weil die entsprechenden Studien für dieses Biologikum in den Analyseschritten vor Durchführung der Netzwerk-Metaanalyse ausgeschlossen wurden.

Die Beilage ist wie folgt:

- In der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen besteht für das primäre Therapieziel der klinischen Remission für Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol und Golimumab gegenüber Anakinra jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.
- Für Abatacept, Adalimumab und Infliximab gegenüber Anakinra gibt es jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität.
- Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des Short Form 36 – Health Survey) gibt es einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Golimumab gegenüber Anakinra.
- Für Certolizumab Pegol gibt es gegenüber allen Biologika, abgesehen von Tocilizumab und Etanercept, einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für die Endpunkte schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis, Infektionen und / oder schwerwiegende Infektionen.
- Darüber hinaus zeigt sich für Adalimumab sowie Golimumab jeweils gegenüber Infliximab ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen.
- Für alle weiteren Endpunkte gibt es für keines der Biologika gegenüber einem anderen Biologikum einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden in der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen.

Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Biologikum-Versagen (Teilfragestellung 6)

In der Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Biologikum-Versagen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Biologika untereinander verglichen: Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Rituximab und Tocilizumab. Für Abatacept, Anakinra, Etanercept und Infliximab wurden keine relevanten Studien identifiziert, sodass kein Vergleich mit den anderen Biologika möglich war. Zudem war der Studienpool mit insgesamt nur 5

Studien sehr klein. Unter diesen Studien gab es 1 Studie mit einem direkten Biologikavergleich. Ausschließlich für die Endpunkte klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität lagen Daten für mehr als die Hälfte der relevanten Biologika vor, sodass nur für diese Endpunkte NMAs gerechnet wurden.

Die Beleglage ist wie folgt:

- Für keines der Biologika gibt es für das primäre Therapieziel der klinischen Remission oder für einen anderen Endpunkt einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden gegenüber einem anderen Biologikum.

Weitere Teilfragestellungen

Für folgende Teilfragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde aufgrund der unzureichenden Datenlage kein Fazit gezogen:

- Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen und Vorbehandlung mit weiteren konventionellen, synthetisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Teilfragestellung 2)
- Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit und Vorbehandlung mit weiteren konventionellen, synthetisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Teilfragestellung 3)
- Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit (Teilfragestellung 5)
- Monotherapie nach Methotrexat-Unverträglichkeit und Biologikum-Versagen (Teilfragestellung 7)

IQWiG, 2013 [16].

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis. Abschlussbericht.

IQWiG-Berichte – Nr. 180

Version: A10-01

Stand: 1.0

Auftrag: 28.06.2013

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- 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 sowie
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich zu einer Behandlung ohne Therapieerweiterung (mit oder ohne Placebokontrolle),

jeweils als Zweitlinientherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

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 bio-technologisch 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:

- 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	Adalimumab ^c	1	326
(Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren)			
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 Prüfinerventionen 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 Prüfinerventionen 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.

3.2 Cochrane Reviews

Ruiz Garcia, V. et al., 2017 [24].

Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults

Fragestellung

To assess the clinical benefits and harms of certolizumab pegol (CZP) in people with RA who have not responded well to conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).

Methodik

Population:

- Adults (18 years and older) with RA who have persistent disease activity.

Intervention:

- Certolizumab pegol (CZP) at any dose.

Komparator:

- placebo or any DMARD including other biologic agents used to treat RA

Endpunkte:

- proportion of participants 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 (SAEs)
- All withdrawals
- Withdrawals due to adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Searched in MEDLINE; ; Embase; CINAHL; Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), HTA, DARE, NHS EED (the Cochrane Library); SCOPUS; TOXLINE (TOXNET), ClinicalTrials.gov; the WHO International Clinical Trials Registry Platform (apps.who.int/trialsearch/); clinical trial meta-register database (www.controlled-trials.com/mrct/); reference lists of all identified studies
- Latest update 26 September 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 RCTs in total

Qualität der Studien:

- We rated most of the trials at low risk of bias. The overall likelihood of bias seemed to be low.
- All trials funded by UCB, the manufacturer of certolizumab pegol.

Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias): ACR50	Blinding (performance bias and detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): ACR50	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)
Atsumi 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CDP870-004 2001	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Choy 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Choy 2012	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Emery 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fleischmann 2009	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Keystone 2008	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NCT00993317	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Smolen 2009	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Smolen 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Weinblatt 2012	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Yamamoto (a) 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Yamamoto (b) 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Østergaard 2015	+	+	?	?	+	+	+	+	+	?

Studienergebnisse:

Certolizumab pegol 200 mg sc (with or without MTX) versus placebo (with or without MTX) for rheumatoid arthritis in adults						
Patient or population: patients with rheumatoid arthritis in adults Settings: adults (18 years old or more) who have persistent disease activity Intervention: certolizumab pegol 200 mg sc (with or without MTX) versus placebo (with or without MTX)						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Summary of findings certolizumab pegol 200 mg sc (with or without MTX) versus placebo (with or without MTX)				
ACR 50% improvement Follow-up: mean 24 weeks 200 mg sc certolizumab pegol	87 per 1000	359 per 1000 (328 to 391)	RR 3.80 (2.42 to 5.95)	1445 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Absolute risk difference = 25% (95% CI 20% to 33%). Relative per cent change = 280% (142% to 495%). NNTB = 4 (3 to 5)
HAQ change from baseline Scale from: 0 to 3. Follow-up: mean 24 weeks (lower scores means better function) 200 mg sc certolizumab pegol	The mean HAQ change from baseline in the control groups was -0.13	The mean HAQ change from baseline in the intervention groups was 0.35 lower (0.43 to 0.26 lower)	MD -0.35 (-0.43 to -0.26)	1268 (4 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Absolute risk difference = -12% (95% CI -9% to -14%). Relative per cent change = -21% (-15% to -25%). NNT = 8 (7 to 11)
Proportion of patients achieving DAS < 2.6 (remission) Follow-up: mean 24 weeks 200 mg sc certolizumab pegol	123 per 1000	216 per 1000 (194 to 247)	RR 2.94 (1.64 to 5.28)	2420 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Absolute risk difference = 10% (95% CI 8% to 16%). Relative per cent change = 194% (64% to 428%). NNT = 8 (6 to 12)
Radiological changes: Erosion Scores (ES) Scale from: 0 to 230 Follow-up: 24 weeks 200 mg sc certolizumab pegol	The mean radiological changes: Erosion Scores (ES) in the control groups was 0.7	The mean Radiological changes: Erosion Scores (ES) in the intervention groups was 0.67 lower (0.96 to 0.38 lower)	MD -0.67 (-0.96 to -0.28)	714 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Absolute risk difference = -0.29% (95% CI -0.42% to -0.17%). Relative per cent change = -2.90% (-4.16% to -1.65%). NNT = 6 (4 to 10)
Serious adverse events Follow-up: 12 to 24 weeks 200 mg sc certolizumab pegol	58 per 1000	85 per 1000 (59 to 120)	Peto OR 1.47 (1.13 to 1.91)	3927 (9 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Absolute risk difference = 3% (95% CI 1% to 4%). Relative per cent change = 47% (13% to 91%). NNTH = 33 (25 to 100)
All Withdrawals: All doses of certolizumab pegol vs placebo Follow-up: 0 to 52 weeks	524 per 1000	231 per 1000 (203 to 291)	RR 0.47 (0.39 to 0.56)	5200 (13 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	Absolute risk difference = -29% (95% CI -16% to -42%). Relative per cent change = -53% (-44% to -61%). NNTH = 3 (2 to 6)
Withdrawals due to adverse events All doses of certolizumab pegol versus placebo	38 per 1000	52 per 1000 (40 to 73)	Peto OR 1.45 (1.09 to 1.94)	5236 (12 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Absolute risk difference = 2% (95% CI 0% to 3%). Relative per
Follow-up: 0 to 52 weeks						cent change = 45% (9% to 94%). NNTH = 58 (28 to 329)
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio; NNTB: number needed to treat for an additional beneficial outcome GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						

¹We downgraded the quality of evidence by one level for risk of bias due to attrition bias analysed per protocol. We have rated all the trials at low risk for attrition bias since reasons for attrition/exclusions were reported in most of them, and reasons were similar. However, for HAQ-DI and radiological changes we can only conduct a per protocol analysis, as these are continuous outcomes that count the average number of participants still in the trials. For DAS remission, ACR50, SAEs, all withdrawals and withdrawals due to AEs we conducted an ITT analysis, which is a more conservative approach, not requiring downgrading.

²We downgraded the quality of evidence by one level for inconsistency, due to heterogeneity (not all the confidence intervals overlap, and I² is 79%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review confirms that certolizumab pegol compared with placebo is clinically beneficial, improving ACR50, quality of life and increasing the chance of remission. In addition certolizumab pegol compared with placebo reduces the risk of radiographic damage. There is a potential risk of serious adverse events, including hypertension and tuberculosis in susceptible individuals, which should be borne in mind when considering certolizumab pegol. There was no direct evidence comparing certolizumab with other TNF inhibitors.

There is a moderate to high certainty of evidence, obtained from randomised controlled trials, that certolizumab pegol, alone or combined with methotrexate, is beneficial in the treatment of RA. It improved ACR50 (pain, function and other symptoms of RA), health-related quality of life, and the chance of remission of RA, reduced joint damage as seen on the x-ray, but increased serious adverse events. Fewer people stopped taking their treatment, but most of those who did stopped because of serious adverse events. Adverse events were more frequent with active treatment. We found a clinically but not statistically significant risk of serious adverse events.

Singh JA et al., 2017 [26].

Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

To compare the benefits and harms of biologics (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) and small molecule tofacitinib versus comparator (placebo or methotrexate (MTX)/other DMARDs) in people with RA, previously unsuccessfully treated with biologics.

Methodik

Population:

- Adults 18 years or older, with rheumatoid arthritis (RA) meeting the 1987 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for RA or the 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for RA, , who were biologic-experienced, that is, had been treated unsuccessfully with at least one biologic therapy or tofacitinib.

Intervention:

- Biologics or tofacitinib used alone or in combination with traditional DMARD/other biologic

Komparator:

- placebo alone
- placebo plus traditional DMARDs or biologics
- combinations of DMARDs.

Endpunkte

- ACR50,
- RA disease remission: defined as DAS less than 1.6 or DAS28 less than 2.6

- (modified) Health Assessment Questionnaire ([m]HAQ) score change, proportion achieving minimal clinically important difference on HAQ 0.22 or less
- Radiographic progression: measured by Larsen/Sharp/modified Sharp scores,
- Withdrawals due to adverse events,
- Serious adverse events (SAEs)
- Cancer.

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE, and Embase; and trials registries (WHO trials register, Clinicaltrials.gov in June 2015)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool & GRADE approach

Ergebnisse

Anzahl/Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 12 RCT
- Interventions:
 - 1 trial with tofacitinib
 - 2 trial with tocilizumab
 - 2 trial with rituximab
 - 2 trials with abatacept
 - 1 trial with etanercept
 - 1 trial with certolizumab
 - 1 trial with golimumab
 - 1 trial with etanercept/infliximab
 - 1 trials with abatacept/ etanercept
- Komparatoren:
 - 2 trials with continuation of background DMARD + placebo
 - 1 trial with discontinuation of previously used DMARD + placebo
 - 6 trials with MTX/ DMARD
 - 3 trials with another biologic
- Duration: 8 RCT < 6 months, 2 RCT 6 - 12 months, 2 RCT > 12 months.

Charakteristika der Population:

- 3364 participants included
- Treatment with one or more TNF-biologic had failed, due to inadequate response or intolerance to TNF-biologic in four studies or inadequate response to TNF-biologic only in eight studies

Qualität der Studien:

- Allocation (selection bias):

- 4 of 12 trials (33%) reported adequate sequence generation; 8 (67%) did not describe the method used (unclear risk)
- Allocation concealment as low risk in 4 (33%) trials, unclear in 8 (67%) trials
- Blinding (performance and detection bias)
 - 4 (33%) trials at low risk of performance bias, 6 (50%) at unclear risk of bias, 2 (17%) trials without participant blinding (high risk of performance bias)
 - Low risk of detection bias in 3 (25%) trials, high risk in 2 (17%) and unclear risk in 7 (58%) trials.
- Incomplete outcome data (attrition bias): 3 trials (25%) at low risk of attrition bias; 1 trial (8%) at unclear risk, 8 (67%) trials were at high risk of attrition bias
- Selective reporting (reporting bias): 1 (8%) trial at low risk of bias, 11 (92%) trials as unclear risk (no study protocols available)
- Other potential sources of bias: 12 (100%) trials at low risk of bias resulting from major baseline imbalance

Studienergebnisse:

HAQ:

- Results from standard MA:
 - 2 studies with 981 participants
 - Statistically significant and potentially clinically meaningful change for biologic with concomitant MTX compared to MTX/DMARD: mean difference in HAQ improvement of -0.29 (95% CI -0.36 to -0.21), $I^2 = 0\%$.
 - a “negative” sign indicates improvement in function; lower values indicate better function

Comparison		No. of participants (studies)	Direct evidence		
				Absolute risk difference, NNTB	Quality of evidence

Outcome: Health Assessment Questionnaire (HAQ) score, 0-3 (higher = worse; A "negative sign" indicates improvement) : A measure of function			MD (95% CI)		
All biologics	vs. placebo	n/a			
All biologics + MTX	vs. MTX/DMARD	959 (2 studies)	-0.29 (-0.36 to -0.21)	-9.7% (-12% to -7.0%), NNTB = 5 (4 to 7)	⊕⊕⊕⊕ high ^b
TNF biologic + MTX	vs. MTX/DMARD	461 (1 study)	-0.25 (-0.40 to -0.10)	-8.3% (-13% to -3%), NNTB = 5 (7 to 16)	⊕⊕⊕⊕ high ^b
Non-TNF biologic + MTX	vs. MTX/DMARD	498 (1 study)	-0.37 (-0.46 to -0.28)	-12.3% (-15% to -9%), NNTB = 4 (3 to 5)	⊕⊕⊕⊕ high ^b
Tofacitinib + MTX	vs. MTX/DMARD	399 (1 study)	-0.27 (-0.39 to -0.14)	-9% (-13% to -4.7%), NNTB = 5 (4 to 10)	⊕⊕⊕⊕ high ^b

Remission (defined as DAS less than 1.6 or DAS28 less than 2.6)

- 2 studies with 959 participants
- Results from standard MA:
 - Biologic + MTX vs. MTX/DMARD associated with a statistically higher odd of remission, OR 23.07 (95% CI 4.53 to 117.40), $I^2 = 0\%$

Comparison	No. of participants (studies)	Direct evidence	Absolute risk difference, NNTB	Quality of evidence

Outcome: Remission (defined as DAS <1. 6 or DAS28 <2.6)			RR (95% CI)		
All biologics	vs. placebo	389 (1 study)	13.51 (1.85 to 98.45)	9% (5% to 13%), NNTB = 11 (3 to 136)	⊕⊕⊕ moderate (down- graded for impreci- sion) ^a
All biologics + MTX	vs. MTX/ DMARD	959 (2 studies)	20.73 (4.13 to 104.16)	10% (8% to 13%), NNTB = 17 (4 to 96)	⊕⊕⊕ moderate (down- graded for impreci- sion) ^a
TNF biologic + MTX	vs. MTX/ DMARD	461 (1 study)	16.21 (2.24 to 117.51)	10% (6% to 13%), NNTB = 11 (3 to 110)	⊕⊕⊕ moderate (down- graded for impreci- sion) ^a
Non-TNF biologic + MTX	vs. MTX/ DMARD	498 (1 study)	33.72 (2.08 to 546.23)	10% (7% to 14%), NNTB = n/ a ^e	⊕⊕⊕ moderate (down- graded for impreci- sion) ^a
Tofacitinib + MTX	vs. MTX/ DMARD	398 (1 study)	15.44 (0.93 to 256.10)	6% (3% to 9%), NNTB = n/ a ^e	⊕⊕⊕ moderate (down- graded for impreci- sion) ^a

Withdrawals due to adverse events

- 2 studies with 611 participants
- Results from standard MA:
 - Biologic + MTX vs. MTX/DMARD not associated with a statistically significant higher odds, OR 3.42 (95% CI 0.87 to 13.54), $I^2 = 0\%$

Comparison		No. of participants (studies)	Direct evidence		
				Absolute risk difference, NNTB	Quality of evidence
Outcome: Withdrawals due to adverse events					
			RR (95% CI)		
All biologics	vs. placebo	428 (2 studies)	0.62 (0.13 to 2.93)	-1% (-4% to 3%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕ low (downgraded for serious imprecision) ^{a,e}
All biologics + MTX	vs. MTX/DMARD	611 (2 studies)	3.32 (0.86 to 12.85)	5% (-3% to 13%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕ low (downgraded for serious imprecision) ^{a,e}
TNF biologic + MTX	vs. MTX/DMARD	n/a			
Non-TNF biologic + MTX	vs. MTX/DMARD	611 (2 studies)	3.32 (0.86 to 12.85)	5% (-4% to 13%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕ very low (downgraded for serious imprecision/inconsistency) ^{a,d,f}
Tofacitinib + MTX	vs. MTX/DMARD	399 (1 study)	0.99 (0.41 to 2.39)	0% (-5% to 5%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕ low (downgraded for serious imprecision) ^{a,d}

Serious adverse events

- 3 studies with 1,072 participants
- Results from standard MA:
 - Biologic + MTX vs. MTX/DMARD not associated with a statistically significant higher odds, OR 0.67 (95% CI 0.41 to 1.09), $I^2 = 0\%$

Comparison		No. of participants (studies)	Direct evidence		
				Absolute risk difference, NNTB	Quality of evidence
Outcome: Serious adverse events			RR (95% CI)		
All biologics	vs. placebo	428 (2 studies)	0.93 (0.51 to 1.68)	-1% (-7% to 5%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕⊕ low (downgraded for serious imprecision) ^{a,d}
All biologics + MTX	vs. MTX/DMARD	1072 (3 studies)	0.69 (0.44 to 1.09)	-2% (-5% to 1%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕ moderate (downgraded for imprecision) ^a
TNF biologic + MTX	vs. MTX/DMARD	461 (1 study)	0.55 (0.25 to 1.22)	-3% (-8% to 1%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕ low (downgraded for serious imprecision) ^{a,d}
Non-TNF biologic + MTX	vs. MTX/DMARD	611 (2 studies)	0.77 (0.45 to 1.33)	-1% (-6% to 3%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕ low (downgraded for serious imprecision) ^{a,d}
Tofacitinib + MTX	vs. MTX/DMARD	399 (1 study)	0.33 (0.09 to 1.15)	-3% (-7% to 1%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕ low (downgraded for serious imprecision) ^{a,d}

Cancer

- 1 study with unknown number of participants
- Compared to MTX/DMARD, biologic with concomitant MTX was not associated with a statistically significant higher odds of cancer, OR 4.53 (95% CI 0.07 to 285.5);

Comparison		No. of participants (studies)	Direct evidence		
				Absolute risk difference, NNTB	Quality of evidence
Outcome: Cancer (note: Peto OR used but			RR (95% CI)		
can interpret as RR due to low event rate)					
All biologics	vs. placebo	n/a			
All biologics + MTX	vs. MTX/DMARD	550 (2 studies)	4.54 (0.24 to 85.36)	1% (-1% to 2%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕⊕ low (downgraded for serious imprecision) ^{a,d}
TNF biologic + MTX	vs. MTX/DMARD	459 (1 study)	4.54 (0.24 to 85.36)	1% (-1% to 2%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕⊕ low (downgraded for serious imprecision) ^{a,d}
Non-TNF biologic + MTX	vs. MTX/DMARD	91 (1 study)	Not estimable	0% (-5% to 5%), NNTB = n/a	⊕⊕⊕⊕ low (downgraded for serious imprecision) ^{a,d}
Tofacitinib + MTX	vs. MTX/DMARD	n/a			

Anmerkung/Fazit der Autoren

Implications for practice

Due to limited direct head-to-head comparator trial data for biologics in people with rheumatoid arthritis (RA) whose treatment with a biologic has failed, practitioners are faced with a dilemma in how to choose the next biologic or tofacitinib. This review provides a summary of comparisons of biologics or tofacitinib [...] in combination with methotrexate (MTX) or disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) to MTX/DMARD, in people with RA whose treatment with a biologic has failed. We found moderate- to high-quality evidence that [...] biologic + MTX (versus MTX/DMARD) were generally efficacious, with inconclusive evidence regarding harms. Specifically, results were inconclusive for withdrawals due to adverse events, serious adverse events and cancer with [...] biologic + MTX therapy compared to MTX/DMARD in standard meta-analyses and NMA, with wide confidence intervals encompassing the null effect and a potentially important increase in each harm. This indicates that more studies are needed for a more confident assessment of relative harms. Overall, our review provides support for the use of a second biologic in people previously unsuccessfully treated with a biologic. Only one study provided data on tofacitinib, which limits our confidence in this finding.

Kommentare zum Review

No restriction on degree of severity of RA.

Network diagram shown for ACR50 only. Results from NMA therefore not reported. Integration of multi-arm studies generally unclear.

Radiographic endpoints and ACR 50 not reported.

Singh JA et al., 2016 [27].

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)

Fragestellung

To assess the benefits and harms of biologic monotherapy (includes anti-tumor necrosis factor (TNF) (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) or non-TNF (abatacept, anakinra, rituximab, tocilizumab)) or tofacitinib monotherapy (oral small molecule) versus comparator (placebo or MTX/other DMARDs) in adults with RA who were MTX/other DMARD-experienced.

Methodik

Population:

- Adults, 18 years or older, with RA, MTX/other DMARD-experienced, i.e., whose treatment with MTX/other DMARDs had failed due to any reason including incomplete response, intolerance or adverse events to MTX/other DMARDs

Intervention:

- Biologics (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) or Tofacitinib, used as monotherapy (without MTX and other traditional DMARDs)

Komparator:

- placebo alone
- placebo plus traditional DMARDs (including methotrexate (MTX))
- biologics
- combinations of DMARDs.

Endpunkte

- ACR50,
- RA disease remission: defined as DAS less than 1.6 or DAS28 less than 2.6
- (modified) Health Assessment Questionnaire ([m]HAQ) score change, proportion achieving minimal clinically important difference on HAQ 0.22 or less
- Radiographic progression: measured by Larsen/Sharp/modified Sharp scores,
- Withdrawals due to adverse events,
- Serious adverse events (SAEs)

- Cancer.

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; The Cochrane Library 2015, Issue 6), MEDLINE (via OVID1946 to June 2015), and Embase (via OVID1947 to June 2015)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool & GRADE approach

Ergebnisse

Number/characteristics of studies:

- Update includes 40 new RCTs for a total of 46 RCTs, of which 41 studies with 14 049 participants provided data
- Intervention: no distribution reported
- Komparator:
 - placebo in 16 RCTs (4 532 patients),
 - MTX or other DMARD in 13 RCTs (5 602 patients), and
 - another biologic in 12 RCTs (3 915 patients)
- Duration: 27 trials (66%) < 6 months, 8 trials (19%) 6 - 12 months, 6 trials (15%) > 12 months

Qualität der Studien:

- Reasonably good, poor reporting of the conduct of the included trials, only 37% of included trials reporting adequate sequence generation, 37% of trials judged to be at low risk for allocation concealment, selective reporting bias could not be assessed since for several (89%) trials, as we could not find published protocols

Studienergebnisse:

HAQ:

- Results from standard meta-analysis (MA):
 - 6 studies with 1,831 participants
 - Biologic monotherapy associated with statistically significant improvement in HAQ scores versus MTX/other DMARDs, with a MD of -0.27 (95% CI, -0.40 to -0.14), $I^2 = 91\%$ (**$P < 0.00001$**)

Remission (defined as DAS less than 1.6 or DAS28 less than 2.6):

- Results from standard meta-analysis (MA):
 - 4 studies with 1,204 participants
 - Biologic monotherapy not associated with statistically significant higher OR of remission, OR 1.65 (95%CI, 0.98 to 2.80), $I^2=42\%$ ($P = 0,16$)

Withdrawals due to adverse events

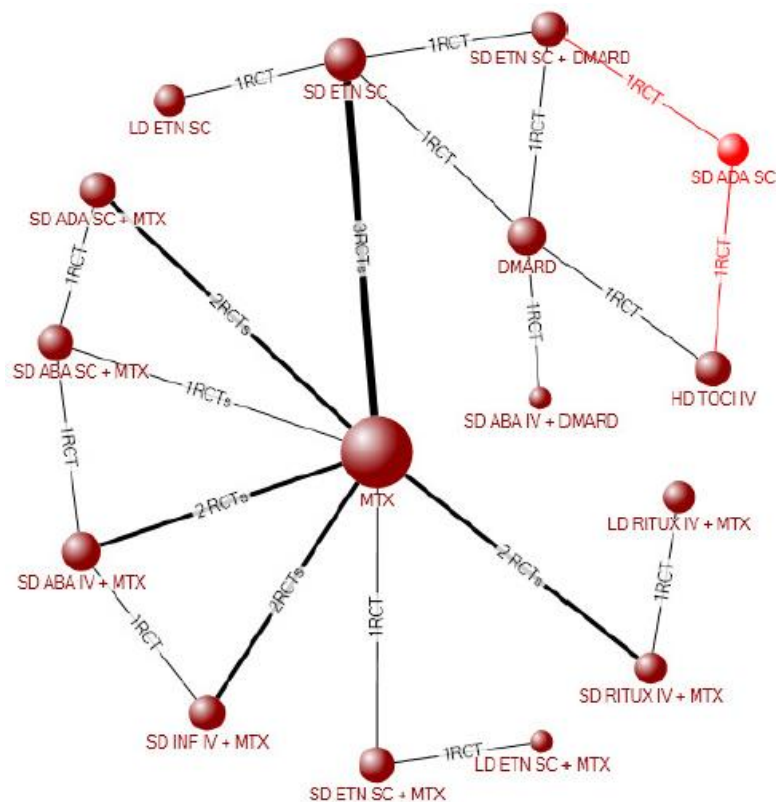
- Results from standard MA:
 - 9 studies with 3,218 participants
 - Biologic monotherapy associated with no statistically significant increase in the likelihood of withdrawals due to AEs versus MTX/other DMARDs with an OR of 1.09 (95% CI, 0.67 to 1.79), $I^2 = 62\%$ (**$P=0,006$**)

Serious adverse events

- Results from standard MA:
 - 7 studies with 2,313 participants
 - biologic monotherapy not associated with statistically significantly higher OR of SAEs versus MTX/other DMARDs, 1.54 (95% CI, 0.94 to 2.51), $I^2 = 30\%$ ($P=0,2$)

Cancer

- Results from standard MA:
 - 6 studies with 2,664 participants
 - biologic monotherapy associated with no statistically significant increase in odds of cancer versus MTX/DMARD, Peto's OR 1.40 (95% CI, 0.67 to 2.93), $I^2 = 18\%$ ($P=0,3$)
- Results from NMA:
 - Network with 24 studies with 10,843 participants, 7 studies had at least one arm with biologic monotherapy



Network diagram for cancer: biologic monotherapy

- The overall odds (95% CrI) of cancer by the type of medication, and type of biologic versus MTX/DMARD were as follows:
 1. Type of medication
 - i) Compared to TNF inhibitors, the OR of cancer with non-TNF biologic were not statistically significantly different at 0.95 (95% CrI, 0.22 to 4.35).
 2. Type of biologic: receptor versus antibody
 - i) Compared to etanercept monotherapy, neither monoclonal TNF antibody monotherapy nor non-TNF biologic monotherapy, were associated with any significant differences in the odds of cancer, OR 0.91 (95% CrI, 0.06 to 13.28) and 0.91 (95% CrI, 0.17 to 5.40), respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Implications for practice

[...]

Biologic monotherapy improved RA signs and symptoms (ACR50), physical function [...] compared to active comparator (MTX/other DMARDs). There were no significant differences in RA remission. We noted inconclusive results for withdrawals due to adverse events, serious adverse events and cancer with biologic monotherapy versus active comparator, with wide confidence intervals.

[...]

Kommentare zum Review

No restriction on degree of severity of RA.

Network diagram shown for cancer only. Results from NMA for all other EP therefore not reported. Integration of multi-arm studies generally unclear.

Radiographic endpoints and ACR 50 not reported.

Singh JA et al., 2016 [25].

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 (Review)

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).

Methodik

Population:

- Adults, 18 years or older, with RA meeting the 1987 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for RA or the 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for RA and who were MTX/DMARD-experienced (including MTX/DMARD-IR).

Intervention:

- Biologics (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) or tofacitinib used alone or in combination with traditional DMARD/ other biologics

Komparator:

- placebo (PL) alone
- placebo plus traditional DMARDs (including methotrexate (MTX))
- biologics
- combinations of DMARDs.

Endpunkte

- ACR50,
- RA disease remission: defined as DAS less than 1.6 or DAS28 less than 2.6
- (modified) Health Assessment Questionnaire ([m]HAQ) score change, proportion achieving minimal clinically important difference on HAQ 0.22 or less
- Radiographic progression: measured by Larsen/Sharp/modified Sharp scores,
- Withdrawals due to adverse events,

- Serious adverse events (SAEs)
- Cancer.

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; The Cochrane Library 2015, Issue 6), MEDLINE (via OVID1946 to June 2015), and Embase (via OVID 1947 to June 2015)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool & GRADE approach

Ergebnisse

Number/characteristics of studies:

- Update includes 90 RCTs; 79 RCTs with 32,874 participants provided usable data
- Intervention: no distribution reported
- Comparator: no distribution reported
- Duration: 87% of trials $\leq$ 12 months, 13% $>$ 12 months

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%)

Studienergebnisse:

HAQ:

- Results from standard meta-analysis (MA):
 - 29 studies with 10,403 participants
 - Biologic therapy associated with statistically significant improvement in HAQ scores vs. comparator (MTX/DMARD/PL), in patients taking biologic with concomitant MTX/DMARD with a mean difference (MD) of -0.25 (95% CI -0.28 to -0.22), $I^2 = 95\%$ (**$P < 0.00001$**)

Remission (defined as DAS less than 1.6 or DAS28 less than 2.6):

- Results from standard meta-analysis (MA):
 - 21 studies with 8,691 participants
 - Participants receiving biologic +MTX/DMARD had higher odds of remission vs. comparator (MTX/DMARD/PL) with an OR of 3.81 (95%CI, 2.90 to 5.00); $I^2 = 60\%$ (**$P = 0.0002$**)

Withdrawals due to adverse events

- Results from standard MA:
 - 42 studies with 16,756 participants

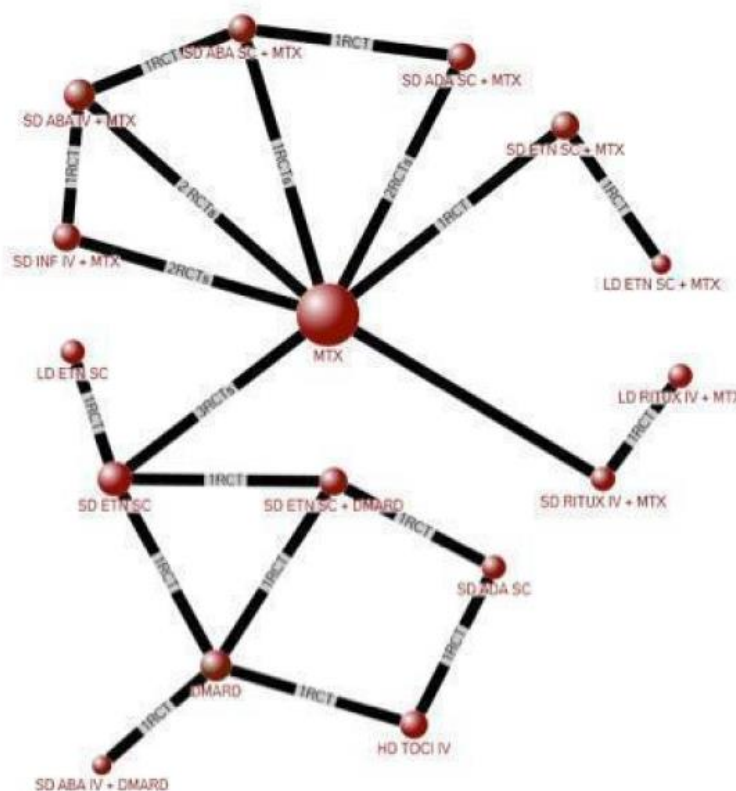
- Biologic therapy associated with no statistically significant increase in the likelihood of withdrawals due to adverse events, vs. comparator (MTX/DMARD/PL), OR of 1.14 (95% CI, 0.97 to 1.35), $I^2 = 0\%$

Serious adverse events

- Results from standard MA:
 - 39 studies with 17,499 participants
 - Biologic therapy not associated with statistically significant increase in odds of SAEs versus comparator (MTX/DMARD/PL), Peto OR 1.12 (95% CI 0.99 to 1.27), $I^2 = 12\%$ (P=0,26)

Cancer

- Results from standard MA:
 - 15 studies with 5,661 participants
 - Biologic therapy is inconclusive in the risk of cancer due to few events and resulting wide confidence intervals, compared to comparator (MTX/DMARD/PL), Peto OR of 1.07 (95% CI 0.68 to 1.68); $I^2 = 0\%$
- Results from NMA:
 - Network with 24 studies with 10,843 participants, 19 studies included at least one arm with participants on a biologic with concomitant MTX/other DMARDs (most often MTX)



Network diagram for cancer

- The overall odds (95% CrI) of cancer by the type of biologic:

1. Type of biologic (23 studies, 9,386 participants)

i) Participants receiving MTX/DMARD, compared to TNF inhibitors, the odds of cancer with non-TNF biologic were no different, Peto OR was 0.83 (95% CrI 0.38 to 1.71).

2. Type of biologic: receptor versus antibody (23 studies, 9,386 participants)

i) In participants receiving MTX, compared to non-TNF biologic, neither etanercept nor monoclonal TNF antibodies, were associated with any significant differences in the odds of cancer, Peto OR 1.54 (95% CrI 0.56 to 4.51) and 1.00 (95% CrI 0.38 to 2.62), respectively.

Anmerkung/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.

Kommentare zum Review

No restriction on degree of severity of RA.

No separate analyses by active comparator and placebo.

Network diagram shown for cancer only. Results from NMA for all other EP therefore not reported. Integration of multi-arm studies generally unclear.

All MA with random effects model (except MA on SAE & cancer), regardless of statistical heterogeneity.

Radiographic endpoints and ACR 50 not reported.

Hazlewood GS et al., 2016 [15].

Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis

Fragestellung

To compare methotrexate and methotrexate-based DMARD combinations for rheumatoid arthritis in patients naïve to or with an inadequate response (IR) to methotrexate.

Methodik

Population:

- Adults (age > 18 years) with RA, according to 1958, 1987 or 2010 classification criteria

Intervention:

- Oral methotrexate monotherapy
- Parenteral methotrexate monotherapy (subcutaneous or intra-muscular)

- Methotrexate combined with conventional synthetic DMARDs. Conventional synthetic DMARDs were limited to: anti-malarials (hydroxychloroquine/chloroquine), sulfasalazine, leflunomide, cyclosporine, intra-muscular gold and azathioprine.
- Methotrexate combined with biologic DMARDs, including anti-TNF inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), abatacept, rituximab, and tocilizumab.
- Methotrexate combined with tofacitinib

Komparator:

- Not specified.

Endpunkte

- Major outcomes (ACR50 response, radiographic progression and withdrawals due to adverse events)
- Multiple minor outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE and CENTRAL from inception to January 19, 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane 'Risk of bias' tool & GRADE approach

Ergebnisse

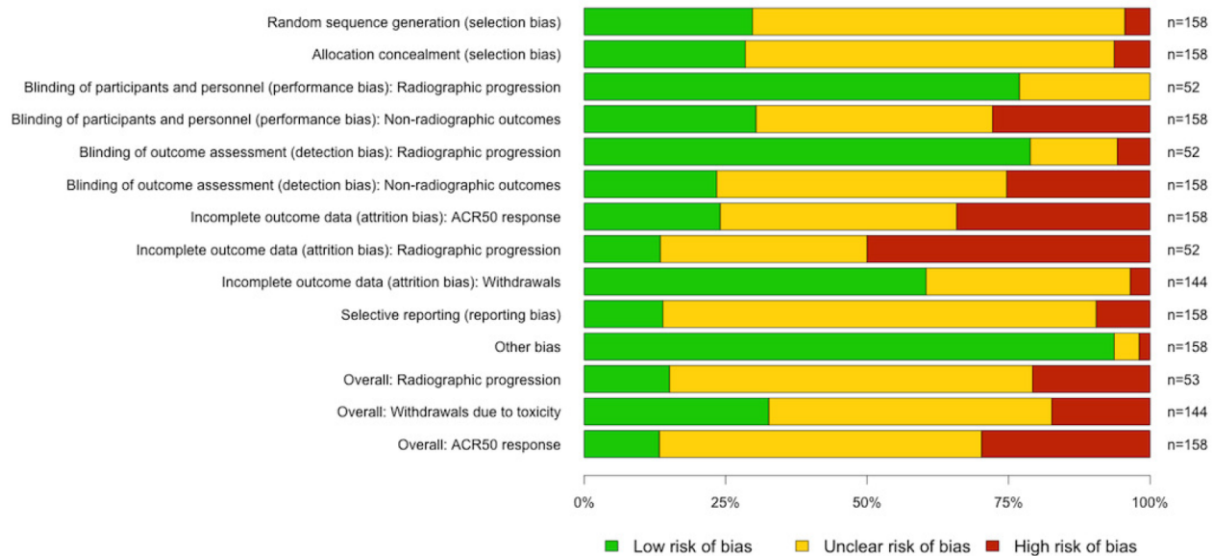
Number/characteristics of studies:

- 158 trials included over 37,000 patients
- Interventions:
 - 80 (51%) compared methotrexate + biologic DMARDs or tofacitinib to methotrexate monotherapy or made comparisons of different dosing formulations (subcutaneous or intravenous) of the same biologic DMARD
 - 8 'comparative effectiveness' trials, with four providing head-to-head comparisons of different biologic DMARDs/tofacitinib and four comparing methotrexate + biologic DMARDs to methotrexate + conventional synthetic DMARD therapy
 - Trials ranged in duration from 12 to 104 weeks

Charakteristika der Population:

- Median baseline swollen joint count across the trials was high at 15, with a similar distribution across medication classes.

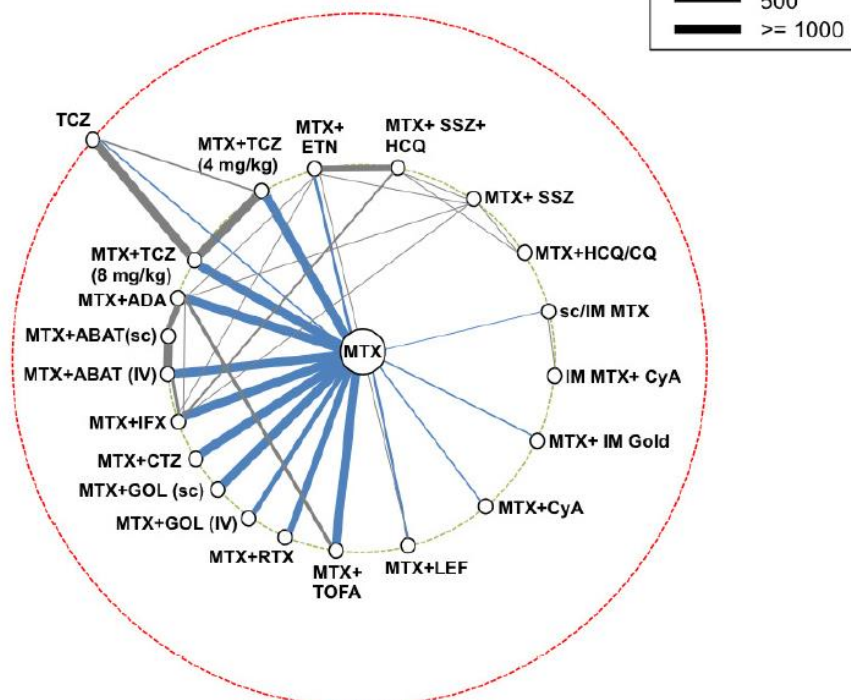
Qualität der Studien:



Methodological quality of included reviews

Studienergebnis:

B. MTX-IR: 67 studies (17584 patients)



Networks of included studies for methotrexate-inadequate response populations (B). Each line represents a direct comparison between two treatments from one or more trials. The line thickness is directly proportional to the total sample size of all trials for that comparison (line length has no meaning). Biologic/targeted synthetic DMARDs are shown on the left of each network and conventional synthetic DMARDs on the right. Treatments on the innermost circle (green hashed line) are treatments of interest, whereas treatments on the outermost circle (red

hashed line) are other treatments that form links between treatments of interest. Comparisons to methotrexate are shown in blue. Two trials were included in both analyses.

Withdrawals due to adverse events

- 53 trials with a total follow-up of 9950 patient-years included
- Methotrexate plus ciclosporin and methotrexate plus tocilizumab 8 mg/kg were the only treatments with statistically significant higher rates of withdrawals due to adverse events relative to oral methotrexate (RR = 3.27 [95 CI; 1.20 to 9.57]); Low (indirectness, imprecision)
- In pair wise comparisons, MTX plus subcutaneous abatacept and methotrexate plus intravenous abatacept were associated with a statistically significant lower rate of withdrawals due to adverse events than several treatments, including methotrexate plus biologic DMARDs and triple therapy.

Table C14. Treatment rankings for withdrawals due to adverse events: MTX-inadequate response

Intervention	Probability that treatment is best (%)	Average ranking (1=best, 17=worst) median (95%CrI)
MTX+ABAT (sc)	64.75	1 (1 to 5)
MTX+GOL (sc)	10.53	5 (1 to 15)
MTX+GOL (IV)	9.03	8 (1 to 17)
MTX+ABAT (IV)	6.85	3 (1 to 7)
MTX+ETN	3.18	7 (1 to 15)
MTX+IMGold	2.87	16 (1 to 17)
MTX+RTX	0.77	13 (3 to 17)
MTX+LEF	0.61	12 (3 to 17)
MTX+TOFA	0.43	7 (2 to 15)
MTX+CTZ	0.38	9 (3 to 16)
MTX	0.28	5 (2 to 8)
MTX+SSZ+HCQ	0.18	12 (4 to 17)
MTX+TCZ (4 mg/kg)	0.06	11 (4 to 16)
MTX+CyA	0.04	16 (7 to 17)
MTX+TCZ (8 mg/kg)	0.03	11 (5 to 16)
MTX+IFX	0.01	11 (5 to 15)
MTX+ADA	0	9 (4 to 15)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Implications for practice

On the basis of all available direct and indirect evidence, our results suggest that triple therapy (methotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine) is effective in [...] methotrexate inadequate response patients and not statistically different from methotrexate plus biologic therapy for controlling disease activity. Other conventional synthetic DMARD combinations, including methotrexate + hydroxychloroquine, methotrexate + leflunomide and the less commonly used methotrexate + intra-muscular gold were superior to oral methotrexate after an inadequate response to methotrexate, although the quality of evidence or magnitude of effect was lower than for methotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine. [...] For most

treatments, withdrawals due to adverse events were similar and not statistically different from oral methotrexate. Given these findings and cost considerations, it would be difficult to justify the use of methotrexate + biologic DMARDs prior to an adequate trial of combination therapy with methotrexate + conventional synthetic DMARDs (preferably methotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine).

Kommentare zum Review

No restriction on degree of severity of RA.

Only results for the subgroup "Methotrexate-inadequate patients" presented.

Integration of multi-arm studies in NMA unclear.

Results from standard MA presented as League-Tables.

Radiographic endpoints not reported.

3.3 Systematische Reviews

Bae S-C et al., 2018 [2].

Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The present study aimed to use a network meta-analysis to investigate the relative efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active RA and an inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or biologics.

Methodik

Population:

- Active RA that responded inadequately to DMARDs or biologics

Intervention:

- Tofacitinib or baricitinib in combination with DMARDs including MTX

Komparator:

- Placebo in combination with DMARDs including MTX

Endpunkte (e.g. primary/secondary outcomes):

- Efficacy outcome: ACR 20% improvement (achieved an ACR20 response)
- Safety outcome: number of patients who experienced serious adverse events (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Controlled Trials Register, and the American College of Rheumatology (ACR) and European League against Rheumatism (EULAR) conference proceedings up to April 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad

Ergebnisse

Anzahl/Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 12 RCT with 5883 patients (2964 events for efficacy and 206 events for safety)
- Follow-up duration 6 months in 2 RCT, 3 month in 10 RCT

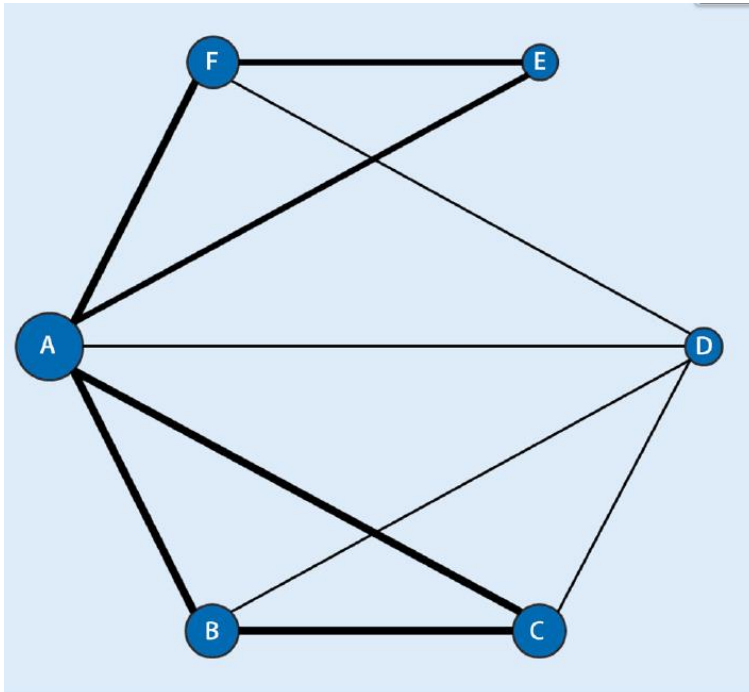
Charakteristika der Population:

- 3 RCT with DMARD- incomplete response (IR) patients (N=1541)
- 7 RCT with MTX-IR patients (N=3416)
- 1 RCT with TNF-IR patients (N=399)
- 1 RCT with Biologic-IR patients (N=527)

Qualität der Studien:

- Jadad scores between 3 - 5 (Median: 3,5)

Studienergebnisse:



Evidence network diagram of network meta-analysis comparisons. The width of each edge is proportional to the number of randomized controlled trials comparing each pair of treatments, and the size of each treatment node is proportional to the number of randomized participants (sample size). A: Placebo+MTX, B: Tofacitinib 5mg+MTX, C: Tofacitinib 10mg+MTX, D: Adalimumab+MTX, E: Baricitinib 2mg+MTX, F Baricitinib 4mg+MTX

- Results of the random- and fixed effects models yielded the same interpretation, indicating that the results of this network meta-analysis were robust
- Inconsistency plots assessing network inconsistencies between direct and indirect estimates showed a low possibility of inconsistencies that might significantly affect the results of the network meta-analysis

Safety (SAE)

Adalimumab+MTX					
0.82 (0.25 – 2.50)	Baricitinib 2 mg+MTX				
0.54 (0.22 – 1.31)	0.66 (0.31 – 1.54)	Placebo+MTX			
0.56 (0.21 – 1.50)	0.67 (0.31 – 1.59)	1.03 (0.55 – 1.86)	Baricitinib 4 mg+MTX		
0.40 (0.16 – 1.04)	0.49 (0.18 – 1.38)	0.74 (0.39 – 1.42)	0.71 (0.30 – 1.84)	Tofacitinib 10 mg+MTX	
0.39 (0.15 – 1.01)	0.48 (0.17 – 1.34)	0.72 (0.38 – 1.35)	0.70 (0.30 – 1.72)	0.98 (0.56 – 1.71)	Tofacitinib 5 mg+MTX

b

League tables showing the results of the network meta-analysis comparing the effects of all drugs including odds ratios and 95% credible intervals. *b* Tolerability: Odds ratio <1 indicates that the top-left treatment is better

- Ranking probability based on SUCRA values indicated that adalimumab+MTX, baricitinib 2mg+MTX, and placebo+MTX had a higher probability of being the safest treatment (SUCRA= 0.877, 0.782, 0.475, respectively), followed by baricitinib 4mg+MTX (SUCRA= 0.474), tofacitinib 10mg+MTX (SUCRA= 0.208), and tofacitinib 5mg+MTX (SUCRA=0.184)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we conducted a Bayesian network meta-analysis involving 12 RCTs and found that tofacitinib 10mg+MTX and baricitinib 4mg+MTX were the most efficacious interventions for RA patients with an inadequate response to DMARD or biologics therapy and that neither was associated with a significant risk of SAEs. Long-term studies are warranted to determine the relative efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in a large number of patients with active RA that is inadequately responsive to MTX or biologics.

Kommentare zum Review

No restriction on degree of severity of RA.

Results on ACR20 not extracted.

Integration of multi-arm studies in NMA unclear.

Short follow-up (3 month) in 10/12 RCT.

Bae S-C et al., 2018 [1].

Comparative efficacy and safety of TNF-inhibitor plus methotrexate versus oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: A meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The study aimed to assess the efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitor (TNFI) with methotrexate (MTX) vs. oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis (RA), showing inadequate response to MTX.

Methodik

Population:

- Patients with active RA who exhibited an inadequate response to MTX

Intervention:

- TNFI+MTX

Komparator:

- triple therapy (combination of MTX, sulfasalazine (SSZ), and hydroxychloroquine (HCQ),)

Endpunkte (e.g. primary/secondary outcomes):

- Efficacy outcome: ACR20, ACR50, and ACR70 response rate, change in total Sharp score
- Safety outcome: incidence of infection, number of serious adverse events (AEs), and number of patients withdrawn due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Controlled Trials Register to identify available articles (up to June 2017)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad

Ergebnisse

Anzahl/Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 3 RCT with 990 patients (2964 events for efficacy and 206 events for safety)
- Follow-up periods ranged from 24 to 104 weeks

Charakteristika der Population:

- 558 patients randomized to TNFI+MTX,
- 432 patients randomized to triple therapy

Qualität der Studien:

- Jadad scores between 3 - 5

Studienergebnisse:

- With respect to the number of patients who experienced at least one serious adverse event, there was no significant difference between the TNFI+MTX group and the triple therapy group (RR 1.033, 95% CI 0.710 – 1.504, $p = 0.864$)
- Withdrawal due to AEs did not differ between the TNFI+MTX group and the triple therapy group (RR 0.736, 95% CI 0.431 – 1,257, $p = 0.261$)
- TNFI+MTX resulted in more infections than did triple therapy (RR 1.513, 95% CI 1.149 – 1.992, $p = 0.003$, $I^2 = 0\%$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

[...] However, we also found that TNFI+MTX was associated with a higher risk of infection. Our results suggest a difference in efficacy and safety between TNFI+MTX and triple therapy

in patients with active RA refractory to MTX therapy. Long-term studies are needed to determine the relative efficacy and safety of TNFI+MTX and triple therapy in a large number of patients with active RA who inadequately respond to MTX.

Kommentare zum Review

No restriction on degree of severity of RA.

Weights assigned in MA (fixed effect model) not presented.

Unclear how different follow-up durations (24 weeks, 48-102 weeks, 104 weeks) were taken into account.

Radiographic endpoints and ACR response not reported.

Bae S-C et al., 2018 [3].

Comparison of the efficacy and tolerability of tocilizumab, sarilumab, and sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

To compare the efficacy and tolerability of tocilizumab, sarilumab, and sirukumab in patients with active RA and an inadequate response to MTX or TNF inhibitors

Methodik

Population:

- active RA that inadequately responded to TNF inhibitors or DMARDs including MTX

Intervention:

- tocilizumab, sarilumab, or sirukumab, with or without DMARDs including MTX

Komparator:

- placebo + DMARDs including MTX

Endpunkte:

- outcomes of efficacy and tolerability at 24 wk

Recherche/Suchzeitraum:

- databases of MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Controlled Trials Register for entries up to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 RCTs, which included 9753 patients (2596 efficacy-related events and 776 safety-related events),

Qualität der Studien:

- Jadad scores of the studies were between 3 and 5, which were indicative of high-quality studies

Studienergebnisse:

- number of patient withdrawals owing to AEs
 - significantly lower in the placebo + MTX group than in all the biologic groups

B. Withdrawals due to adverse events. OR < 1 means that the treatment in the top left cell is better.

[illegible]

Anmerkung/Fazit der Autoren

Long-term studies are therefore needed to determine the relative efficacy and safety of tocilizumab, sarilumab, and sirukumab in a large number of patients with active RA that inadequately responds to MTX or TNF inhibitors

Kommentare zum Review

No restriction on degree of severity of RA.

ACR response not reported.

Wu ZP et al., 2018 [30].

Efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized controlled trials

Siehe auch Kunwar S et.al, 2018 [18].

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis (RA) in patients with an inadequate response or intolerance to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).

MethodikPopulation:

- Patients aged >18 years with an inadequate response or intolerance to conventional synthetic or biological DMARDs

Intervention:

- baricitinib

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- The proportion of patients achieving an ACR20;
- the SDAI ≤ 3.3 ;
- patient-reported outcomes (PROs), including the Patient's Global Assessment of Disease Activity (PtGA) and Scores on the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI).
- Adverse events (AEs)
- discontinuation due to AEs,
- infections
- serious infections, including pneumonia and cellulitis.

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases, including Medline, Embase Science Direct, Web of Science and the Cochrane library, were searched to retrieve relevant studies published until July 3, 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs were selected, including 2 phase- II trials and 5 phase- III trials

Charakteristika der Population:

- dosage of baricitinib ranged from 1 to 8 mg (1, 2, 4 and 8 mg) once daily.
- A total of 4,173 patients were included in this meta-analysis: 1,371 patients were included in the 4 mg baricitinib group and 1,443 patients were included in placebo group.
- mean age ranged from 51.7 to 57.5 years in the 4 mg group and 49 to 56 years in the placebo group

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dougados et al, 2017	+	?	+	+	+	+	+
Emery et al, 2017	+	?	+	+	?	+	+
Genovese et al, 2016	+	?	+	+	+	+	+
Keystone et al, 2015	+	?	+	?	+	+	+
Smolen et al, 2017	+	?	+	+	?	+	+
Tanaka et al, 2018	?	?	+	+	+	+	+
Taylor et al, 2017	+	?	+	+	+	+	+

implied Disease Activity Index score (SDAI) ≤ 3.3 : statistically significant improvement in the baricitinib once daily groups compared with that in the placebo group at 12 weeks (4 studies, N(Baricitinib)=943, N(Placebo)=990, RR, 4.57; 95% CI, 2.78- 7.52; $P < 0.00001$, $I^2 = 20\%$) and at 24 weeks (3 studies, N(Baricitinib)=891, N(Placebo)=892, RR, 4.58; 95% CI, 3.08- 6.82; $P < 0.00001$, $I^2 = 0\%$)

- *Health Assessment Questionnaire - Disability Index score (HAQ - DI)*: significant reduction in the HAQ - DI score with baricitinib compared with placebo group at 12 weeks (2 studies, MD, - 0.22; 95% CI, - (0.30- 0.14); $P < 0.00001$, $I^2 = 0\%$) and 24 weeks (2 studies, MD, - 0.26; 95% CI, - (0.34- 0.17) (26,29); $P < 0.00001$, $I^2 = 0\%$)
- *Patient's Global Assessment of Disease Activity (PtGA)*: patients receiving baricitinib had lower PtGA scores compared with those in the group receiving placebo at 12 weeks (2 studies, MD, - 10.99; 95% CI, - (14.55- 7.44); $P < 0.00001$, $I^2 = 47\%$) and 24 weeks (2 studies, MD, - 12.4; 95% CI, - (16.02- 8.77); $P < 0.00001$; $I^2 = 55\%$)
- *Adverse events*: AEs more frequent in patients receiving baricitinib than in those receiving placebo (12 weeks: 4 studies, RR, 1.08; 95% CI, 0.97- 1.20; $P = 0.14$), 24 weeks observed (3 studies, (RR, 1.13; 95% CI, 1.01- 1.26; $P = 0.03$)

- *discontinuation due to AE*: at 12 weeks (4 studies; RR, 1.15; 95% CI, 0.60 - 2.22; P=0.67) (3,24,25,28) and 24 weeks (3 studies; RR, 1.38; 95% CI, 0.90 - 2.13; P=0.14)
- *infection*: higher risk of infection with baricitinib compared to placebo at 12 weeks (2 studies, n/N(Baricitinib)=114/404, n/N(Placebo)=88/404, RR, 1.30; 95% CI, 1.02-1.65; P=0.04, I²=0%) and 24 weeks (3 studies, n/N(Baricitinib)=342/891, n/N(Placebo)=268/892, RR, 1.28; 95% CI, 1.12-1.45; P=0.0002, I²=0%)
- *serious infection*: 12 weeks (3 studies; RR, 0.83; 95% CI, 0.26 - 2.71; P=0.76, I²=0%) and 24 weeks (3 studies; RR, 0.94; 95% CI, 0.47 - 1.88; P=0.86, I²=0%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Baricitinib produced a clinical improvement in the treatment of RA within a short-term treatment period. Baricitinib (4 mg once daily) was the most effective dosage in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological DMARDs. Nearly all of the laboratory outcomes exhibited significant changes in the baricitinib group compared with the placebo group, but the clinical significance of these changes remains elusive. High-quality RCTs with long-term exposure and different populations are required to determine the efficacy and safety of baricitinib.

Bergrath, E et al., 2017 [4].

Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis

Fragestellung

To compare the efficacy and tolerability of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), as monotherapy and combined with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) versus biological DMARDs (bDMARDs) and other novel DMARDs for second-line moderate-to-severe rheumatoid arthritis (RA) patients

Methodik

Population:

- Patients who are intolerant or experience moderate/high disease activity despite traditional, nonbiologic DMARDs (inadequate response [DMARD-IR])
- Trials were excluded if patients were required to fail at least two or more nonbiological DMARDs or if patients had received nonbiological DMARDs with no indication of an inadequate response or failure.

Intervention:

- abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab, baricitinib (investigational), and tofacitinib, alone or in combination with MTX, or other nonbiologic DMARDs.

Komparator:

- Placebo or any of the aforementioned interventions

Endpunkte:

- ACR response criteria, HAQ-DI, and rates of discontinuation due to adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) databases were searched simultaneously using Ovid
- Search period: 1990 and March 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- according to the Centre for Reviews and Dissemination of the University of York

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 45 RCTs

Charakteristika der Population:

- Most studies were double-blind, parallel RCTs.
- The majority of trials were multicentered and multinational: most studies included patient populations predominantly from Europe and North America, although some studies also included patients from South America and Asia.
- In RCTs evaluating efficacy of biologics in combination with a nonbiologic DMARD, MTX was the background treatment of choice.
- Of the 45 trials identified, 11 second-line trials required patients to be DMARD-IR, while 28 trials required patients to be MTX-IR.

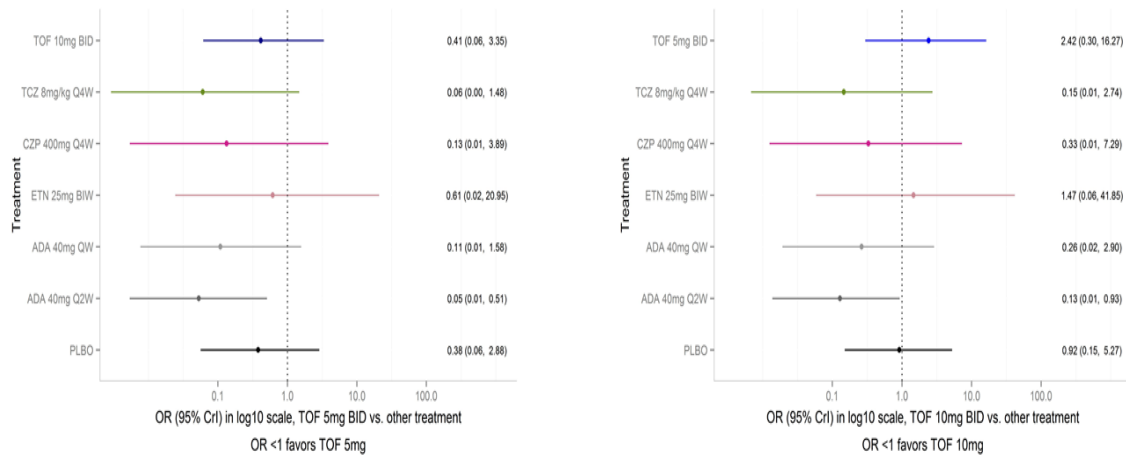
Qualität der Studien:

- Most of the studies demonstrated a low risk of bias

Studienergebnisse:

Monotherapy:

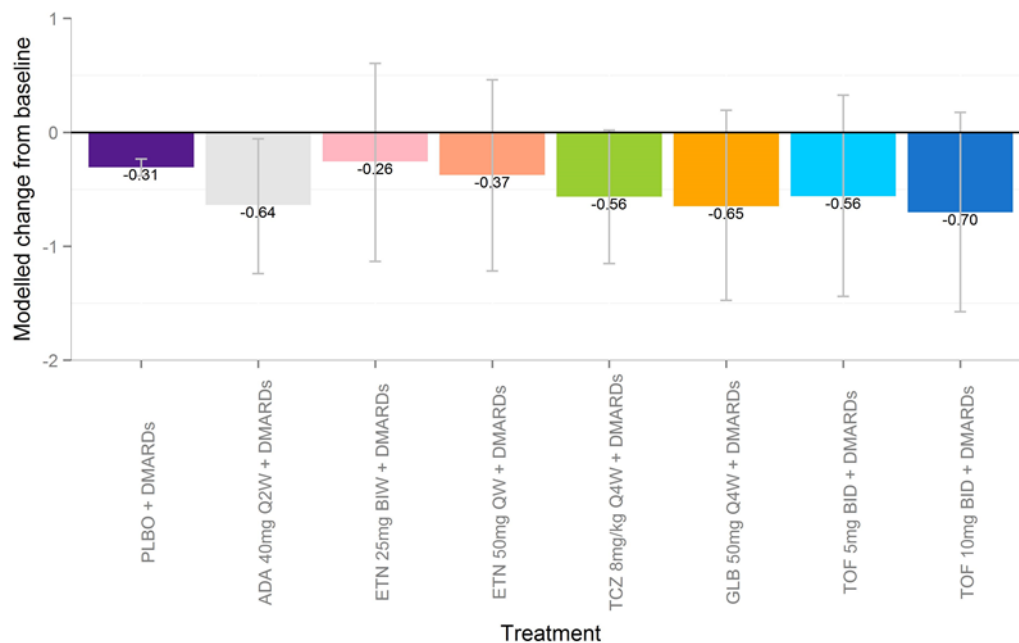
- *Physical Functioning, as Measured by the HAQ-DI:* NMA not feasible due to lack of data
- *Withdrawals due to adverse events:*
 - Tofacitinib 5mg BID / 10 mg BID related withdrawals due to adverse events were favorable to twice weekly adalimumab 40mg (Q2W), comparable to the other monotherapies,



Odds ratios and 95% CIs for TOF 5 mg and TOF 10 mg versus other treatments, as obtained with random effects NMA

Combination Therapy

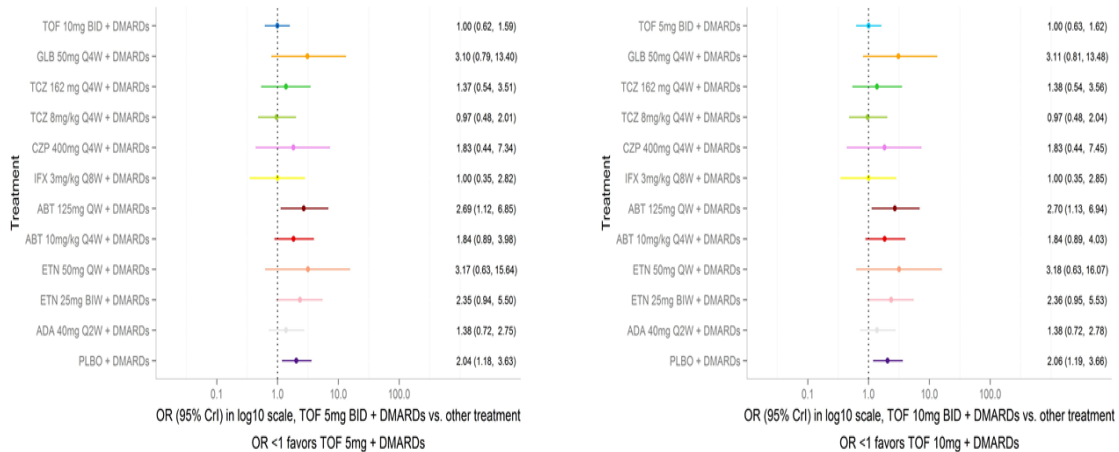
- *Physical Functioning: HAQ-DI.*
 - Statistically significant reduction in HAQ-DI, only observed for adalimumab 40mg (Q2W)+DMARDs
 - The modelled change from baseline in HAQ-DI was greatest for tofacitinib 10mg BID + DMARDs, but not statistically significant



HAQ-DI at 24 weeks (Combination therapies) Modelled change from baseline and 95% CIs for all treatments, as obtained with random effects NMA

- Discontinuation due to Adverse Events
 - Tofacitinib 5mg BID + DMARDs and tofacitinib 10mg + DMARDs were less favorable than placebo + DMARDs and abatacept 125mg QW + DMARDs, but they were

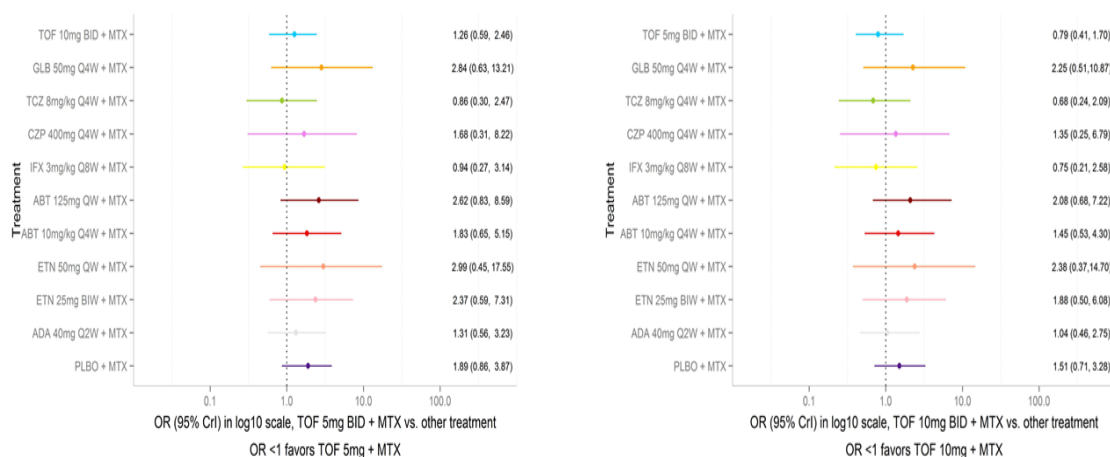
comparable to the other combination therapies with respect to withdrawals due to adverse events



Withdrawals due to adverse events (Combination therapy) - Odds ratios and 95% CIs for TOF 5 mg + DMARDs and TOF 10 mg + DMARDs versus other treatments, as obtained with random effects NMA

MTX Combination Therapy:

- *Physical Functioning: HAQ-DI:*
 - tofacitinib 10mg BID + MTX showed the greatest improvement in HAQ-DI
 - no statistically significant improvement for any MTX combination therapy
- Discontinuation due to adverse events:
 - Both tofacitinib BID dosages in combination with MTX were likely to be less favorable than placebo + MTX, etanercept 25mg BIW + MTX, abatacept 125mg QW+MTX, and golimumab 50mg Q4W + MTX.
 - Tofacitinib 5mg BID + MTX was also likely to be less favorable than etanercept 50mg QW+ MTX and abatacept 10 mg/kg Q4W + MTX



Withdrawals due to adverse events (MTX combination therapy) – Odds ratios and 95% CIs for TOF 5 mg + MTX and TOF 10 mg + MTX versus other treatments, as obtained with random effects NMA

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on currently available RCT evidence, it can be concluded that oral tofacitinib as 5 or 10 mg BID monotherapy has comparable efficacy to currently available biologic agents used for nonbiologic DMARD-IR RA patients in terms of improvements in signs and symptoms and physical function. Based on the synthesis of the evidence available for combination biologic therapies, tofacitinib 5mg BID and tofacitinib 10mg BID in combination with DMARDs or MTX were found to be mostly comparable to other combination therapies in terms of efficacy. Rates of discontinuation from the trials due to adverse events appear comparable for all monotherapies. However, longer-term follow-up data are required to further understand the benefit-risk profile of tofacitinib relative to other combination therapies.

Kommentare zum Review

study and authors were sponsored by Pfizer

ACR response not reported

3.4 Leitlinien

Daïen C et al., 2019 [6].

French Society for Rheumatology

Update of French Society for Rheumatology. Recommendations for Managing Rheumatoid Arthritis

Fragestellung:

To update SFR recommendations on managing RA in order to provide patients with optimal management.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Leitliniengremium (12 expert rheumatologists, 2 patient self-help group representatives, and an occupational therapist)
- Interessenkonflikte dargelegt, Umgang mit Interessenskonflikten im Konsensusprozess unklar;
- Systematische Suche von Evidenz, Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht beschrieben, weiterhin wurden die aktuellen EULAR Empfehlungen bei der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt
- Systematic literature review in MedLine to retrieve data published between completion of the literature review for the earlier recommendations (i.e., between November 2015 and February 2016 depending on the item) and October 2017.
- Formale Konsensusprozesse beschrieben (Each panel member scored each recommendation on a 0-10 scale where 0 indicated complete disagreement and 10 complete agreement.), Anwendung von formalen Konsensusprozess auch im externen Begutachtungsverfahren;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist in Form einer Diskussion dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature review in MedLine to retrieve data published between completion of the literature review for the earlier recommendations (i.e., between November 2015 and February 2016 depending on the item) and October 2017.

LoE / GoR

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009).

Sonstige methodische Hinweise

Process of study selection not described.

Unclear how vote of panel members on 0-10 scale was transformed to % agreement.

Empfehlungen

Table 2. 2018 recommendations of the French Society for Rheumatology (*Société Française de Rhumatologie, SFR*) about the management of rheumatoid arthritis (RA)

General principles and recommendations	Level of evidence	Grade	Agreement, Task force Mean (SD)	Agreement, Review panel Mean (SD)
Second and subsequent treatment lines				
9. In patients with an inadequate response or intolerance to methotrexate, the treatment must be optimized. In patients with adverse prognostic factors, add-on bDMARD or tsDMARD therapy can be considered, using a TNFα antagonist, abatacept, an IL-6 pathway antagonist, a JAK inhibitor, or, under specific circumstances, rituximab.[#]	#Ib	# A	9.2 (0.9)	8.4 (2.1)
In patients without adverse prognostic factors, a switch to another csDMARD (leflunomide, sulfasalazine) or the combination of several csDMARDs can be considered;[§] if this strategy fails or is contraindicated, targeted therapy (with a bDMARD or tsDMARD) should be considered.	§V	§ D		
- Changes to the 2014 version - To insist on the need for optimizing the DMARD regimen if the response is inadequate (“must be optimized”). - tsDMARDs are mentioned in addition to bDMARDs - csDMARD combination (previously methotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) no longer specified. - Optimization strategy varies depending on whether the following predictors of a poor prognosis or poor treatment response are present: - early erosions - RFs and ACPA, notably in high titers ($\geq 3N$) - persistent moderate-to-high disease activity despite csDMARD therapy, with high ESR and - CRP values and/or a high swollen joint count - failure of ≥ 2 csDMARDs - No studies were specifically designed to compare the efficacy of csDMARDs and targeted therapies depending on the presence or absence of factors of adverse prognostic significance.				

- Neither head-to-head comparisons [70–72] nor meta-analyses found any consistent evidence of differences in efficacy across targeted therapies given in combination with methotrexate [6,73,74]
- Among targeted therapies, bDMARDs may deserve preference based on the longer experience with these drugs and availability of long-term registry data on treatment safety [8,75]. Nevertheless, safety data on tsDMARDs are favorable [76,77], and baricitinib may be more effective than adalimumab in combination with methotrexate [72].

[6] Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1113–36. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210713.

[8] Ramiro S, Sepiano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1101–36.

[70] Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2017;390:457–68.

[71] Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86–94.

[72] Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:652–62.

[73] Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1113–36.

[74] Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network metaanalysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD012437.

[75] de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2017;84:133–40.

[76] Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253–62.

[77] Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1843–7.

10. All targeted therapies (bDMARDs* or tsDMARDs#) are best used in combination with methotrexate..	*la	A	9.5 (0.7)	8.9 (2.0)
	#1b			

- Compared to the 2014 version of this recommendation, the term “targeted therapies” is used instead of “biologics”, to include tsDMARDs.
- Added efficacy demonstrated for all bDMARDs [6,83], including tocilizumab, with which the combination produced better numerical results [84–86].
- The same applies to JAK inhibitors [70, 87]

6 & 70: see above.

[83] Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:409–23.

[84] Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013;72:43–50.

[85] Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Blanco R, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1279–84.

[86] Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1917–23.

[87] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2017;69:506–17.

11. Patients who fail a first targeted therapy (bDMARD or tsDMARD) should be switched to another targeted therapy. In the event of primary failure, a switch to a targeted therapy that has a different mechanism of action may deserve preference.	^{*Ia}	A	9.6 (0.6)	9.0 (1.5)
	^{§V}			

- Compared to the 2014 recommendations:
 - the term “targeted therapy” has been substituted for “biological agent” to include tsDMARDs,
 - a preference for switching to a drug that has a different mechanism of action in the event of primary failure has been added.
- In patients having failed a first TNF α antagonist, most studies found that efficacy was similar across targeted therapies, i.e., between switching to another TNF- α antagonist and switching to a drug with a different mechanism of action [6,102,103].
- To date, no published evidence exists about the efficacy of a second JAK inhibitor after failure of a first tsDMARD or about the efficacy of a second IL-6 receptor antagonist after failure of tocilizumab.

6: see above.

[102] Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. 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. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1303–8.

[103] Manders SHM, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJB, Hartkamp A, et al. Costeffectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther* 2015;17:134.

Sonstige Hinweise

Treatment flow chart in appendix (Figure 4).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [20,21,22].

Rheumatoid arthritis in adults: management

Fragestellung:

This guideline covers diagnosing and managing rheumatoid arthritis. It aims to improve quality of life by ensuring that people with rheumatoid arthritis have the right treatment to slow the progression of their condition and control their symptoms.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Entwicklung der Empfehlungen basierend auf klinischer und gesundheitsökonomischer Evidenz
- Informelle Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht immer eindeutig dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Evidence report F DMARDs describes relevant systematic evidence review (searches in Medline & Embase until Oct 2017)

LoE / GoR

- Own checklists for quality assessment and application of GRADE
- GoR reflected in wording:
 - The strength of the recommendation (for example the word 'offer' was used for strong recommendations and 'consider' for weaker recommendations).
 - "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations".

Sonstige methodische Hinweise

Although the guideline is dated July 2018, most recommendations for drug therapy have not been changed since 2009.

Cited evidence of recommendations often NICE technology appraisal guidance. No further link between evidence and recommendation.

Empfehlungen

1.5 Further pharmacological management

Biological and targeted synthetic DMARDs

The recommendations below are from NICE technology appraisal guidance 72. The 2009 guideline committee reviewed the evidence on anakinra and incorporated the recommendations into the guideline. The technology appraisal was then withdrawn.

- 1.5.1 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]
- 1.5.2 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]
- 1.5.3 Do not offer the combination of tumour necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor therapy and anakinra for RA. [2009]

Glucocorticoids

- 1.5.4 Offer short-term treatment with glucocorticoids for managing flares in adults with recent-onset or established disease to rapidly decrease inflammation. [2009]
- 1.5.5 In adults 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 and targeted synthetic DMARDs) have been offered. [2009, amended 2018]

Inadequate response to conventional DMARDs

Biologicals: Sarilumab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to intensive therapy with a combination of conventional DMARDs, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].
- Sarilumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Why we made the recommendations on sarilumab:

- Clinical trials showed sarilumab plus methotrexate or conventional DMARDs to be more effective than methotrexate or conventional DMARDs for treating moderate to severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional DMARDs. The trials also showed that for treating severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional DMARDs, sarilumab alone is more effective than adalimumab alone.

Biologicals: Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed.
- Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept, all in combination with methotrexate, are recommended as options for treating rheumatoid arthritis, only if:
 - disease is severe, that is, a DAS28 greater than 5.1 and
 - disease has not responded to intensive therapy with a combination of conventional DMARDs [...].
- Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol or tocilizumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Biologicals: Anakinra

- On the balance of its clinical benefits and cost effectiveness, anakinra is not recommended for the treatment of rheumatoid arthritis [...].
- Patients currently receiving anakinra for rheumatoid arthritis 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.

- Do not offer the combination of TNF- α inhibitor therapy and anakinra for RA.

Other immunomodulatory therapies: Tofacitinib

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Tofacitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to intensive therapy with a combination of conventional DMARDs, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].
- Tofacitinib can be used as monotherapy for adults who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Why we made the recommendations on tofacitinib:

- Clinical trial evidence shows tofacitinib plus conventional DMARDs is more effective than conventional DMARDs alone for treating moderate and severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional or biological DMARDs.
- Clinical trial evidence also shows that tofacitinib plus methotrexate is not worse in effectiveness than the biological DMARD adalimumab plus conventional DMARDs in people whose disease has responded inadequately to conventional DMARDs.

Other immunomodulatory therapies: Baricitinib

- The following recommendations are an extract from NICE's technology appraisal guidance on baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Baricitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to intensive therapy with conventional DMARDs, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].
- Baricitinib can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the above criteria are met.

Why we made the recommendations on baricitinib

- Clinical trials showed baricitinib plus conventional DMARDs to be more effective than conventional DMARDs alone for treating severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional or biological DMARDs
- Baricitinib plus conventional DMARDs was also shown to have similar effectiveness to the biological DMARD adalimumab in people whose disease has responded inadequately to conventional DMARDs.

Inadequate response or intolerance to biological DMARDs, and rituximab is suitable

Rituximab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor.
- Rituximab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of adults with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or are intolerant of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor.

Inadequate response or intolerance to biological DMARDs, and rituximab is not suitable

Biologicals: Sarilumab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to or who cannot have other DMARDs, including at least 1 biological DMARD, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) and
 - they cannot have rituximab [...].
- Sarilumab can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Biologicals: Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor.
- Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept, each in combination with methotrexate, are recommended as treatment options only for adults with severe active rheumatoid arthritis 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 adverse event.
- Adalimumab monotherapy and etanercept monotherapy are recommended as treatment options for adults with severe active rheumatoid arthritis 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 methotrexate, or when methotrexate is withdrawn because of an adverse event.

Biologicals: Golimumab

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs.
- Golimumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults whose rheumatoid arthritis has responded inadequately to other DMARDs, including a TNF inhibitor, if:
 - it is used as described for adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept (NICE technology appraisal guidance 195) [...].

Biologicals: Certolizumab pegol

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor.
- Certolizumab pegol, in combination with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, other DMARDs including at least 1 TNF-alpha inhibitor, only if:

- disease activity is severe and
- rituximab is contraindicated or not tolerated [...].
- Certolizumab pegol, as monotherapy, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, other DMARDs including at least 1 TNF-alpha inhibitor, only if:
 - disease is severe and
 - rituximab therapy cannot be given because methotrexate is contraindicated or not tolerated [...].

Biologicals: Tocilizumab

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis.
- Tocilizumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults if:
 - 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 adverse event, and tocilizumab is used as described for adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept (NICE technology appraisal guidance 195) [...].

Other immunomodulatory therapies: Tofacitinib

- The following recommendations are an extract from NICE's technology appraisal guidance on tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Tofacitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot have, other DMARDs, including at least 1 biological DMARD, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) and
 - they cannot have rituximab [...].
- Tofacitinib can be used as monotherapy for adults who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the criteria above are met.

Other immunomodulatory therapies: Baricitinib

- The following recommendations are an extract from NICE's technology appraisal guidance on baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Baricitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to or who cannot have other DMARDs, including at least 1 biological DMARD, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) and
 - they cannot have rituximab [...].
- Baricitinib can be used as monotherapy for people who cannot take methotrexate because it is contraindicated or because of intolerance, when the above criteria are met.

Inadequate response to rituximab and other biological DMARDs

Biologicals: Sarilumab

- The following recommendations are an extract from NICE technology appraisal guidance on sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis.
- Sarilumab, with methotrexate, is recommended as an option for treating active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to rituximab and at least 1 biological DMARD, only if:
 - disease is severe (a DAS28 of more than 5.1) [...].

Biologicals: Tocilizumab

- The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis.
- Tocilizumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults if:
 - the disease has responded inadequately to one or more TNF inhibitor treatments and to rituximab.

Referenzen aus Leitlinien

Sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis (2017) NICE technology appraisal guidance 485
Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (2017) NICE technology appraisal guidance 480
Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (2017) NICE technology appraisal guidance 466
Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed (2016) NICE technology appraisal guidance 375
Certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor (2016) NICE technology appraisal guidance 415
Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (2012) NICE technology appraisal guidance 247
Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs (2011) NICE technology appraisal guidance 225
Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (2010) NICE technology appraisal guidance 195

Fiehn C et al., 2018 [7,8].

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)

S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten

Fragestellung:

- Hintergrund: Medikamentöse Therapiestrategien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sind entscheidend für den Langzeitverlauf. Sie dienen dem Ziel, durch frühe und konsequente Unterdrückung der Entzündung Gelenkzerstörung zu verhindern und damit die Funktion zu erhalten.
- Ziel der Arbeit: Erarbeitung eines Konsenses für evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten in Deutschland.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Leitliniengremium aus Fachärzten für internistische Rheumatologie und Orthopädie, sowie einem Patientenvertreter
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- strukturierten Konsensprozess mit Unterstützung von externen, speziell geschulten Moderatoren der AWMF, externe Begutachtung durch den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Durchführung einer systematischen Literaturrecherche: Medline (PubMed), Cochrane Library sowie Embase für den Zeitraum 01.01.2013 bis 21.03.2016 + diverse nachträgliche Recherchen

LoE / GoR

- Empfehlungsgrade nach der Systematik des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine von 2009

Sonstige methodische Hinweise

Prozess der Literatursuche nicht nachvollziehbar. Nach Ti/Ab-Screening 9884 Abstracts „offen“. Diverse nachträgliche Recherchen und Hinzufügen von Literatur. Auswahl von finalen 30 Volltexten nicht transparent dargestellt.

Empfehlungen sind mit einem Empfehlungsgrad, keinem Evidenzgrad versehen.

Empfehlungen

Empfehlung 5

Falls MTX nicht einsetzbar ist (z.B. wegen Kontraindikationen), soll eine Therapie mit Leflunomid oder mit Sulfasalazin begonnen werden. (Empfehlungsgrad A)

Hintergrund

- Für den Vergleich MTX vs. Leflunomid existiert eine Metaanalyse auf der Basis von 4 RCTs, welche die Gleichwertigkeit beider Substanzen belegt [42] (LoE 1a).
- In einem Placebo-kontrollierten RCT wurden Leflunomid und Sulfasalazin miteinander verglichen und boten ebenfalls gleiche Wirksamkeit [95] (LoE 1b).

42. Golicki D, Newada M, Lis J et al. (2012) Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. Pol Arch Med Wewn 122:22-32

95. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. (1999) Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. Lancet 353:259-266

Empfehlung 7

Bei Verfehlen des Therapieziels mit der optimierten Starttherapie soll die Therapie eskaliert werden. Bei Fehlen von ungünstigen Prognosefaktoren und moderater Krankheitsaktivität kann eine Kombination mehrerer csDMARDs eingesetzt werden. Bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren soll die Kombination eines csDMARD (in der Regel MTX) mit einem bDMARD oder tsDMARD zum Einsatz kommen. (Empfehlungsgrad A)

Hintergrund

- Fehlen negative Prognosefaktoren, kann zu Woche 12 bzw. 24 eine Änderung der csDMARD-Strategie erwogen werden.
 - Eine Kombinationstherapie verschiedener csDMARD-Therapien, die MTX beinhaltet, ist in dieser Situation einem Wechsel auf eine MTX-freie csDMARD-Therapie vorzuziehen [63].
 - Die robusteste Datenlage besteht für eine Kombinationstherapie verschiedener csDMARDs nach dem s.g. O'Dell-Schema, bestehend aus MTX/SSZ/Hcq [50], wobei es keinen direkten Vergleich gegen die auch häufig angewandte Kombination aus MTX/LEF gibt.
 - Im Falle einer frühen MTX-Intoleranz sollte eine alternative csDMARD-Therapie gewählt werden.
- Beim Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren sollte bei Verfehlen des Therapiezieles unter optimierter bereits früher eine Therapie mit einem bDMARD oder einem tsDMARD erwogen werden
 - Eine Präferenz für die eine oder andere Substanzgruppe kann an dieser Stelle nicht ausgesprochen werden (siehe Empfehlung 8).
 - Auf Grund der längeren Erfahrung kommen bisher nach dem ersten csDMARD-Versagen bevorzugt bDMARDs zur Anwendung.
 - Alle bDMARDs oder tsDMARDs sollten, sofern möglich mit MTX kombiniert werden (siehe auch Empfehlung 9).

Tab. 2. Mögliche Prädiktoren für eine schlechtere Prognose

Prädiktor	Referenz	Evidenzgrad
Nach einer csDMARD-Therapie weiterbestehende, moderate oder hohe Krankheitsaktivität gemäß akzeptierter Indizes	[94]	1b
Hohe Akute-Phase-Reaktion (z.B. C-reaktives Protein oder BSG)	[99, 119]	1b, 2
Hohe Anzahl geschwollener Gelenke	[99, 119]	1b, 2
Nachweis von RF und/oder CCP Antikörper	[99, 114, 119]	1b, 2, 2
Initial hoher DAS28-Score	[79]	2
Nachweis von frühen Erosionen	[99]	1b,
Versagen von 2 oder mehreren csDMARDs	[62]	2

50. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G et al. (2016) 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* 353:i1777

62. Kiely P, Walsh D, Williams R et al. (2011) Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 50:926-931

63. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, Van Der Kooij SM et al. (2011) The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 70:1039-1046

79. Naredo E, Valor L, De La Torre I et al. (2015) Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 54:1408-1414

94. Smolen JS, Han C, Van Der Heijde DM et al. (2009) Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 68:823-827

99. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW et al. (2006) Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 54:702-710

114. Van Der Heijde DM, Van Riel PL, Van Leeuwen MA et al. (1992) Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 31:519-525

119. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Sluiter WJ et al. (1997) Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 24:20-27

Empfehlung 8

Nach unzureichendem Ansprechen zweier csDMARD-Therapien soll eine bDMARD- oder tsDMARD-Therapie zum Einsatz kommen. (Empfehlungsgrad A)

Hintergrund

- Der sequentielle Einsatz mehrerer csDMARDs bzw. csDMARD-Kombinationen führt nach den Ergebnissen der BeST-Studie und aus der britischen ERAN-Kohorte spätestens ab dem 2. Wechsel nur noch zu einem sehr geringen Zuwachs an Respondern.
- Bei Verzicht auf eine Eskalation in Form von zielgerichteten Therapien mit bDMARD oder tsDMARD kommt es in einem großen Anteil zum Nichterreichen der Therapieziele [41, 62] (LoE 2).

- Darüber hinaus ergibt sich mit der Anzahl der erfolglosen Wechsel ein beträchtlicher Zeitverlust, der eine vermehrte radiologische Destruktion [41] und dauerhaft einen eingeschränkten Funktionsstatus [62] mit sich bringt.
 - Welches bDMARD oder tsDMARD verwendet wird, kann in Anbetracht der Gleichwertigkeit der zur Verfügung stehenden Substanzen individuell (z.B. anhand patientenindividueller Kriterien) entschieden werden.
 - tsDMARDs, derzeit namentlich die JAK-Inhibitoren (JAKi) Tofacitinib und Baricitinib, sind eine gleichwertige alternative Therapieoption zu bDMARDs nach Versagen einer csDMARD-Therapie (LoE 1b) [23, 34, 64, 108, 113, 120]
23. Dougados M, Van Der Heijde D, Chen YC et al. (2017) Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 76:88-95
34. Fleischmann R, Kremer J, Cush J et al. (2012) Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 367:495-507
41. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. (2007) Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:406-415
62. Kiely P, Walsh D, Williams R et al. (2011) Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 50:926-931
64. Kremer J, Li ZG, Hall S et al. (2013) Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 159:253-261
108. Taylor PC, Keystone EC, Van Der Heijde D et al. (2017) Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 376:652-662
113. Van Der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R et al. (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 65:559-570
120. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S et al. (2012) Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 367:508-519

Empfehlung 9

Jede bDMARD- und tsDMARD-Therapie soll wenn möglich mit MTX kombiniert werden. (Empfehlungsgrad A)

Hintergrund

- Für alle bDMARDs und tsDMARDs liegen Studienergebnisse vor, die Vorteile für die Kombination mit MTX im Vergleich zu monotherapeutischem Einsatz zeigen (Übersicht unter [15, 77], LoE 1a).
- MTX sollte daher bei fehlenden Kontraindikationen zumindest so lange kombiniert werden, bis eine anhaltende Remission vorliegt.
- Steht MTX als Kombinationspartner nicht zur Verfügung, so liegen für die IL-6-Rezeptor-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab als auch für das tsDMARD Baricitinib die besten Monotherapie-Ergebnisse vor:
 - Tocilizumab hat in zahlreichen Studien eine gute monotherapeutische Wirkung bewiesen (Übersicht unter [16, 77]) und sich ebenso wie Sarilumab im Head-to-Head-Vergleich mit Adalimumab als monotherapeutisch überlegen erwiesen [12, 37] (LoE 1b).
 - Baricitinib zeigt klinisch in der Monotherapie die gleiche Wirksamkeit wie in Kombination mit MTX, die Kombination bietet jedoch im radiologischen Outcome noch Vorteile [36] (Evidenzgrad 1).
 - Im Fall von Tofacitinib zeigt eine neue, erst nach der systematischen Literaturrecherche publizierte Vergleichsstudie mit Adalimumab, dass Tofacitinib nur in Kombination mit MTX, nicht aber als Monotherapie, gleichwertig zu Adalimumab ebenfalls in Kombination mit MTX ist. [35]
 - JAKi sollten deswegen mit csDMARDs kombiniert werden (Evidenzgrad 5).

- Für die Anwendung anderer csDMARDs als Kombinationspartner für bDMARDs oder tsDMARDs ist die Evidenz bisher sehr begrenzt
- 12. Burmester GR, Lin Y, Patel R et al. (2017) Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 76:840-847
- 15. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J et al. (2017) Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:1102-1107
- 16. Combe B, Landewe R, Daien CI et al. (2017) 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:948-959
- 37. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R et al. (2013) Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 381:1541-1550
- 77. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S et al. (2017) Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:1113-1136

Empfehlung 10

Bei nicht ausreichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen. Ein nochmaliger Wechsel ohne Änderung des Wirkprinzips ist nicht sinnvoll. (Empfehlungsgrad A) Wird die Therapie nach csDMARDs mit einem tsDMARD anstatt einem bDMARD begonnen, so sollte bei Nichtansprechen auf ein bDMARD gewechselt werden. (Empfehlungsgrad D)

Hintergrund

- Gute Ergebnisse sind in kontrollierten Studien für alle 3 Möglichkeiten in RCTs, Register-Auswertungen und Metaanalysen gezeigt worden, formell allerdings nur nach Versagen einer TNF-Inhibitor-Therapie [10, 38, 47, 48, 93, 96] (LoE 1b).
- Eine bessere Wirkung bei Wechsel des Wirkmechanismus nach vorheriger erfolgloser anti-TNF-Therapie wird durch eine randomisierte Studie mit offenem Design nahegelegt [43] (LoE 2).
- Für den Einsatz von JAKi nach Versagen von nicht-TNF-Biologika liegen keine ausreichenden Studiendaten vor.
- Eine evidenzbasierte Empfehlung für das weitere Vorgehen, nachdem ein tsDMARD kein ausreichendes Ansprechen gezeigt hat, kann bisher nicht gegeben werden.

- 10. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C et al. (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 381:451-460
- 38. Genovese MC, Kremer J, Zamani O et al. (2016) Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 374:1243-1252
- 43. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A et al. (2016) Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316:1172-1180
- 47. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM et al. (2015) The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis* 74:430-436
- 48. Harrold LR, Reed GW, Solomon DH et al. (2016) Comparative effectiveness of abatacept versus tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with prior TNFi exposure in the US Corrona registry. *Arthritis Res Ther* 18:280
- 93. Smolen JS, Burmester GR, Combe B et al. (2016) Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 388:2763-2774
- 96. Smolen JS, Kay J, Doyle MK et al. (2009) Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 374:210-221

Sonstige Hinweise

Therapiealgorithmus im Anhang dargestellt (Figure 1).

Smolen JS et al., 2017 [5,19,23,29].

European League Against Rheumatism (EULAR)

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update

Fragestellung

Updating the 2010 EULAR recommendations for the management of RA.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Interdisziplinäres Leitliniengremium (50 individuals, including rheumatologists, health professionals, patient representative)
- Interessenkonflikte dargelegt, Umgang mit Interessenskonflikten im Konsensusprozess unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist in Form einer Diskussion dargestellt;
- Überprüfung der Aktualität nicht beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- 3 systematic reviews to different pharmaceutical research questions:
 - Searches for efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL from Jan 2013 - Feb 2016
 - Searches for efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL from Jan 2013 - Feb 2016
 - Searches for safety of synthetic and biological DMARDs in MEDLINE, EMBASE and CENTRAL until 9 March 2016

LoE / GoR

- Based on the recommendations of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
- GoR = 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

Empfehlungen

5. In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy
6. Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible
7. If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, other csDMARDs should be considered
8. If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD^{*1,2} or a tsDMARD^{*3} should be considered; current practice would be to start a bDMARD[§]
9. bDMARDs^{*1,2} and tsDMARDs^{#3} should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs
10. If a bDMARD^{*} or tsDMARD[§] has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD should be considered; if one TNF-inhibitor therapy has failed, patients may receive another TNF-inhibitor or an agent with another mode of action

	LoE	SoR	Final vote (%)	Level of agreement (0–10)
5.	1a	A	85	9.0
6.	1a	A	98	8.7
7.	5	D	94	8.5
8.	*1b §5	*A §D	96	9.0
9.	*1a #1b	*A #A	96	9.2
10.	*1a §5	A* §D	71	9.1
11.	2b	B	86	9.0
12.	4	C	86	8.5

Recommendation 5: [...] no new trials have been performed to disprove the previous conclusions.

Recommendation 6:

- The added efficacy of GC when combined with csDMARDs is well established. Indeed, hitherto all trials comparing GC plus csDMARD with bDMARDs plus csDMARD revealed similar efficacy.^{146 147}
- The fact that csDMARDs are mentioned specifically implies that GC are typically not needed as a bridging therapy when bDMARDs or tsDMARDs are used, as these usually have a rapid onset of action and the infection risks may be potentiated.^{149 150}

146 Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381–90.

147 Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:75–85.

149 Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74:415–21.

150 Lahiri M, Dixon WG. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:290–305.

Recommendation 7:

- It is essentially worded as former recommendation 8,
- ‘change to another csDMARD strategy should be considered’ reworded, in light of the fact that combination with GC has now been recommended clearly also for this step of the treatment algorithm (item 6) and combinations of csDMARDs are not specifically recommended as initial treatment strategy anymore.

Table 1 Glossary and definitions

Term	Definition
Poor prognostic factors	► Moderate (after csDMARD therapy) to high disease activity according to composite measures⁷¹ ► High acute phase reactant levels^{72 73} ► High swollen joint counts^{72–74} ► Presence of RF and/or ACPA, especially at high levels^{72 75} ► Combinations of the above^{69 76} ► Presence of early erosions⁷² ► Failure of two or more csDMARDs⁷⁷

69 Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1114–21.

71 Smolen JS, Han C, Van der Heijde DM, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor-blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;68:823–7.

72 Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate without or with concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702–10.

73 van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 1997;24:20–7.

74 Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31: 519–25.

75 Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108–11.

76 Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1333–7.

77 Kiely P, Walsh D, Williams R, et al. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:926–31.

Recommendation 8:

- The separation of the second part of previous recommendation 8 (‘when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD should be considered’) and the new item 7 reflect the Task Force’s desire to give stratification by prognostic factors more prominence.
- This recommendation was also expanded to include tsDMARDs, namely the Jak-inhibitor tofacitinib and further Jak-inhibitors, such as baricitinib. In the 2013 update, tsDMARDs (then recommendation 11) were recommended for use after a bDMARD had failed. Since then, more data on tofacitinib, especially regarding long-term safety aspects, and new data for baricitinib have been published. The data suggest that baricitinib may be more efficacious than a TNF-inhibitor.¹⁵⁴

154 Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to background methotrexate therapy: results of a phase 3 study [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2015;67(Suppl 10):L2.

Recommendation 9:

- This recommendation replaces former no. 9
- Compared with the 2013 update, more evidence has now accrued in favour of combination, even for tocilizumab.^{167–169}
- Also for baricitinib, combination therapy conveys better structural, although not clinical or functional efficacy than monotherapy.¹⁷⁰
- However, regarding signs and symptoms, physical function and joint damage, there are indications for a somewhat better efficacy of tocilizumab monotherapy, and more strongly so for Jak-inhibitors compared with MTX.^{170–172}
- Monotherapy of the other biological agents has not been found clinically superior to MTX monotherapy.^{66 67 173}
- Moreover, biologics can also be effectively combined with other csDMARDs.^{142 144}

66 Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.

67 Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26–37.

142 Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856–62.

144 Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:732–9.

167 Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1081–91.

168 Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 2016;75: 1917–23.

169 Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 803–9.

170 Fleischmann R, Takeuchi T, Schlichting D, et al. Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited or no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): phase 3 trial results [abstract]. *Arthritis Rheum* 2015;67(Suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/baricitinib-methotrexate-or-baricitinib-plus-methotrexate-inpatients-with-early-rheumatoid-arthritis-who-had-received-limited-or-no-treatment-with-disease-modifying-anti-rheumatic-drugs-dmards-p/> (accessed 4 Jan 2016).

171 Lee EB, Fleischmann RM, Hall S, et al. Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:S1049.

172 Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.

173 Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis* 2015;74:19–26.

Recommendation 10:

- The addition in the first part ('or tsDMARD') was partly needed because tsDMARDs (Jak inhibition) are now included in the earlier recommendations 8 and 9
- 'First' was deleted, because the Task Force did not decide to distinguish between failure of one or more bDMARDs.
- However, it must be noted that it is currently neither known if a Jak-inhibitor is effective once another one has failed nor established that a second IL-6 receptor inhibitor or inhibitors of the IL-6 ligand are effective if tocilizumab has failed

Recommendation 11:

- This item remained unchanged compared with the 2013 publication.
- No new data have been published that contest this conclusion.

Recommendation 12:

- No new evidence for or against this view has been found over the last years
- It was felt by the Task Force that mentioning the shared decision for this item among all 12 would imply that the other recommendations may not need to involve the patient

Sonstige Hinweise

Treatment flow chart in appendix (Figure 5).

García-Vicuna R et al., 2017 [9].

Spanish Rheumatology Society

Recommendations by the Spanish Rheumatology Society for the Management of Patients Diagnosed With Rheumatoid Arthritis who Cannot Be Treated With Methotrexate

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The objective of the present report is to outline recommendations based on scientific evidence, and on the opinion of experts, for the management of patients with RA who cannot receive MTX because of contraindication, toxicity or lack of adherence to the drug regimen, and to establish efficient and safe therapeutic strategies that contribute to achieving a better control of the disease and quality care in these patients.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitliniengremium bestehend aus 17 Rheumatologen, Teilnahme von Patientenvertretern nicht beschrieben
- Interessenkonflikte dargelegt, Umgang mit Interessenskonflikten im Konsensusprozess unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formaler Konsensusprozess (Delphi-Methodik) zur Entwicklung der Leitlinienempfehlungen beim Vorliegen von wenig Evidenz (SIGN < 2++), bei Vorliegen von höherwertiger Evidenz kein Konsensusprozess
- kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig
- die Verbindung der Empfehlung mit der zugrundeliegenden Evidenz ist in Form einer Diskussion dargestellt
- Maßnahmen zur Überprüfung der Aktualität werden nicht beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- searched for literature in the MEDLINE (PubMed)(1950–2015), EMBASE (1980–2015) and Cochrane Library (up to 2015) databases

LoE / GoR

- according to SIGN (Figure 6)

Empfehlung bezüglich Therapie

Recommendations From the Spanish Society of Rheumatology for the Management of Patients With Rheumatoid Arthritis who Cannot Take Methotrexate.

	GR	LE	LA ≥ 4 (%) ^a
<i>Therapeutic strategies</i>			
R17. Patients with active RA who cannot take MTX due to a contraindication, toxicity or intolerance, can utilize other conventional DMARD, such as SSZ, or especially, LFN	D	4	100
R18. In patients with active RA in whom there is a contraindication, intolerance or circumstances that advise against the utilization of MTX, a biological treatment can be used as monotherapy. In this case, TCZ may be considered a preferable choice	B	1+	–

DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs; GCP, good clinical practice; GR, grade of recommendation; LA, level of agreement; LE, level of evidence; LFN, leflunomide; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; SSZ, sulfasalazine; TCZ, tocilizumab.

^a Level of agreement is shown only for the recommendations for which consensus was reached by a Delphi-like process.

Hintergrund R17:

Evidence summary. Leflunomide, above all, or SSZ can be comparable to MTX in efficacy.

Given the absence of articles to include after the selection of reports retrieved from the literature search and taking, as a reference, the recommendations of the SER on biological therapies in patients with RA,⁵⁹ which concludes that LFN, in particular, or SSZ can be comparable to MTX in efficacy, the authors of the present study have decided that it be a part of the body of evidence for drafting these recommendations.

Hintergrund R18:

Evidence summary. Monotherapy with TCZ is more effective than monotherapy with MTX. Alone, TCZ tends to achieve better responses than ADL monotherapy. In monotherapy, TCZ has responses similar to combined TCZ + MTX therapy, unlike anti-tumor necrosis factor (anti-TNF α) agents, which always have a better response when combined with MTX.

The use of TCZ as monotherapy is more effective than treatment as monotherapy with MTX/another synthetic DMARD (including SSZ, bucillamine and D-penicillamine).^{73,74}

In contrast to what occurs with anti-TNF α agents,⁷⁸ the combined use of TCZ with MTX is not always superior to TCZ as monotherapy, in RA patients with an inadequate response to MTX.^{74,79–81}

There are studies that analyze treatment with TNF α antagonists as monotherapy. With respect to ADL, it has been used as monotherapy and, in different dosing regimens, is superior to placebo in patients with RA and an inadequate response to DMARD.⁸⁸ Treatment with ADL as monotherapy has been seen to have the same clinical efficacy as treatment with MTX, although it is associated with a greater effect on arresting the radiological damage.⁸⁹ Patients with a low disease activity at the end of clinical trials in which they received ADL as monotherapy remained in the open-label extension after 6 years of good control of the disease and a minimal radiological progression.⁸⁹ Nevertheless, in both recent onset and established RA with an inadequate response to DMARD, in general, ADL as monotherapy is less efficacious. The most effective combination is ADL with MTX,⁶¹ followed by ADL in combination with antimalarial agents and, finally, ADL plus LFN.⁹⁰

Studies that analyze treatment with ETN as monotherapy demonstrate similar results. In the Early Rheumatoid Arthritis (ERA) study, which involved patients who had been diagnosed less than 3 years earlier and were MTX-naïve, it was observed that treatment with ETN as monotherapy had advantages in arresting the radiological damage; subcutaneous ETN monotherapy with 25 mg (twice a week), is significantly superior to MTX in controlling the signs and symptoms of RA, but only after 2 years of follow-up.^{37,91} The RCT TEMPO⁹² included patients with a mean disease duration of 6 years. Although some clinical and radiological scores showed a more favorable course with monotherapy with ETN rather than MTX, the most effective therapeutic arm was that which combined ETN with MTX, clearly superior to ETN as monotherapy.⁹³ In the open-label ADORE study,⁹⁴ after 16 weeks of treatment, it was observed that the effect of ETN as monotherapy was very similar to the effect of the combination of ETN plus MTX. The open-label RADIUS II observational registry also observed a similar response in treatment with ETN as monotherapy and combined ETN and MTX therapy, evaluated using the Clinical Disease Activity Index (CDAI) to assess remission.⁹⁵

... Patients with RA who receive monotherapy consisting of INF have a shorter drug survival and more adverse events than patients who take INF in combination with MTX.^{78,98} Monotherapy with certolizumab pegol was superior to placebo in the FAST4WARD study,⁹⁹ and similar to concomitant treatment with DMARD in the REALISTIC,⁸² regardless of the anti-TNF α used previously. Monotherapy with other biological agents that do not inhibit TNF α , aside from TCZ, has not been thoroughly researched, although there are a few studies that evaluate the clinical efficacy of treatment with ABT (ARRIVE) and RTX as monotherapy.¹⁰⁰

Available data^{74,101,102} indicate that treatment with anti-TNF α agents, ABT and TCZ utilized in combination with MTX have responses that are comparable (through comparisons, mostly indirect) in RA patients and an inadequate response to DMARD. However, administered as monotherapy, TCZ is associated with a better clinical response than anti-TNF α drugs.^{102,103} The responses in terms of efficacy are similar in TCZ associated with MTX and TCZ as monotherapy, whereas, anti-TNF α agents combined with MTX generally show a greater therapeutic efficacy than anti-TNF α monotherapy. These findings suggest that treatment with TCZ as monotherapy^{73,85,104} should be considered an effective therapeutic alternative in patients with active RA that is refractory to MTX, who should receive a biological agent but do not tolerate MTX or do not adhere to a treatment that includes it.

Referenzen aus Leitlinien

37. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1443–50.
59. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2015;11:279–94.
61. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26–37.
73. Singh JA, Begg S, Lopez-Olivio MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:Cd008331.
74. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis. *J Manag Care Pharm.* 2015;21:409–23.
78. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1786–94.
79. Burmester G, Rigby W, Vollenhoven R, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naïve patients (PTS) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:A63.
80. Conaghan PG, Peterfy CG, Carlo J, Olech E, Alberts AR, Alper JA, et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with methotrexate associated with early reductions in tissue inflammation: 12 week results from a magnetic resonance imaging substudy of a randomized controlled trial. *Rheumatology (United Kingdom).* 2012;51:iii24.

81. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:62–8.
82. Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, Rigby W, Teng LL, Devenport J, et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;65:362–71.
85. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2011;38:10–20.
88. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:508–16.
89. Keystone EC, van der Heijde D, Kavanaugh A, Kupper H, Liu S, Guertel B, et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of long term adalimumab plus methotrexate: final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40:1487–97.
90. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Saez I, Malaise M, Tziofas AG, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:732–9.
91. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1586–93.
92. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1063–74.
93. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol.* 2010;20:531–8.
94. Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1478–83.
95. Cannon GW, Wang BC, Park GS, Koenig A, Collier DH, Keystone EC. Remission in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept monotherapy: clinical practice and clinical trial experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:919–25.
98. Agarwal SK, Maier AL, Chibnik LB, Coblyn JS, Fossel A, Lee R, et al. Pattern of infliximab utilization in rheumatoid arthritis patients at an academic medical center. *Arthritis Rheum.* 2005;53:872–8.
99. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:805–11.
100. Richter A, Strangfeld A, Herzer P, Wilden E, Bussmann A, Listing J, et al. Sustainability of rituximab therapy in different treatment strategies: results of a 3-year follow up of a German biologics register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1627–33.
101. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R174.
102. Koyama Y, Shiraishi H, Ohta T, Uchino A. Etanercept in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in the treatment of rheumatoid arthritis patients intolerant to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2012;22:100–8.
103. Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Roman Ivorra JA, Graninger W, et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to previous treatments: an open-label study close to clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2015;34:563–71.
104. Forsblad-d'Elia H, Bengtsson K, Kristensen LE, Jacobsson LT. Drug adherence, response and predictors thereof for tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: results from the Swedish biologics register. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1186–93.

Singh JA et al., 2016 [28].

2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Fragestellung:

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) laboratory monitoring for traditional DMARDs

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Leitliniengremium aus Rheumatologen und 2 Patientenvertretern
- Interessenkonflikte dargelegt, Umgang mit Interessenskonflikten im Konsensusprozess unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse (70% consensus threshold) und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Überprüfung der Aktualität wird nicht beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature search in OVID Medline, Embase, and the Cochrane Library until Sept 2014

LoE / GoR

- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology
- quality of evidence for each outcome could be rated as high, moderate, low, or very low

	Strong recommendation	Conditional recommendation
Patients	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not	<i>The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not*</i>
Clinicians	Most patients should receive the recommended course of action	<i>Be prepared to help patients to make a decision that is consistent with their own values</i>
Policy makers	The recommendation can be adapted as a policy in most situations	<i>There is a need for substantial debate and involvement of stakeholders</i>

Figure 1. Implications of strong and conditional GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) methodology recommendations (154). * = majority means >50% of the people.

Recommendations for Early RA Patients

For patients with moderate or high disease activity despite DMARD therapy (with or without glucocorticoids), we strongly recommend treatment with a combination of DMARDs or a TNFi or a non-TNF biologic, with or without methotrexate (MTX) in no particular order of preference, rather than continuing DMARD monotherapy alone. Biologic therapy should be used in combination with MTX over biologic monotherapy, when possible, due to superior efficacy.

PICO A.7. The recommendation is strong despite the low quality of evidence because, for a patient failing DMARD monotherapy, clinical experience and indirect evidence support the benefits of adding these treatment options, and recommending no additional treatment is not an option. When deciding which therapy to use, considerations may include cost, comorbidities, burden of taking medications (i.e., 1 versus multiple, oral versus other routes) and side-effect profile. The panel also voted that biologic therapy should be used in combination with MTX, when possible, due to superior efficacy of this combination over biologic monotherapy.

26. Van Vollenhoven RF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexaterefractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012;379:1712–20.
27. Kume K, et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011;38:2169–71.
28. Weinblatt ME, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013;65:28–38.

- *If disease activity remains moderate or high despite DMARDs:*

- *use a TNFi monotherapy over tofacitinib monotherapy*
- *use a TNFi + MTX over tofacitinib + MTX*

PICOs A.8 and A.9. The recommendation is conditional because 1) the evidence is low quality, and 2) there are potential longer-term safety concerns related to tofacitinib that need more study, partly related to the shorter experience using tofacitinib.

29. Fleischmann R, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012;64:617–29.
30. Van Vollenhoven RF, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.

- *For patients with moderate or high disease activity despite any of the above DMARD or biologic therapies, we conditionally recommend adding low-dose glucocorticoids (defined as ≤10 mg/day of prednisone or equivalent).* Low-dose glucocorticoids may also be used in patients who need a bridge until realizing the benefits of DMARD therapy. The risk/benefit

ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and the duration of therapy is short.

PICOs A.6 and A.12. The recommendation is conditional because 1) the evidence is of low quality, and 2) although glucocorticoid therapy is effective as a short-term (i.e., less than 3 months) therapy to “bridge” patients until realizing the benefits of DMARDs, this decision must be balanced by the lack of long-term glucocorticoid safety studies. The risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and the duration of therapy is short.

31. Bakker MF, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexatebased, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:329–39.
32. Montecucco C, et al. Low-dose oral prednisone improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomised study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R112.
33. Todoerti M, et al. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:139–45.
34. Choy EH, et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:656–63.
35. Svensson B, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360–70.
36. Wassenberg S, et al, for the Low-Dose Prednisolone Therapy Study Group. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371–80.
37. Capell HA, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low-dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63:797–803.

- *For patients experiencing a flare of RA, we conditionally recommend adding short-term glucocorticoids (< 3 months of treatment) at the lowest possible dose for the shortest possible duration, to provide a favorable benefit-risk ratio for the patient.*

PICOs A.10 and A.11. The recommendation is conditional because the evidence is of low quality because it is indirect, and the risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and duration of therapy is short.

38. Van Everdingen AA, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136:1–12.
39. Kirwan JR, et al. A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:688–95.
40. Durez P, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2007;56:3919–27.
41. Choy EH, et al. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1288–93.
42. Gerlag DM, et al. Effects of oral prednisolone on biomarkers in synovial tissue and clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3783–91.
43. Ciconelli RM, et al. A randomized double-blind controlled trial of sulphasalazine combined with pulses of methylprednisolone or placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:150–4.

Recommendations for Established RA Patients

- **For patients with moderate or high disease activity despite DMARD monotherapy including methotrexate, we strongly recommend using combination DMARDs or adding a TNFi or a non-TNF biologic or tofacitinib (all choices with or without methotrexate) in no particular order of preference, rather than continuing DMARD monotherapy alone.** Biologic therapy should be used in combination with MTX over biologic monotherapy, when possible, due to its superior efficacy.

PICO B.5. The recommendation is strong despite moderate to very low quality of evidence because for a patient failing DMARD monotherapy, clinical experience and indirect evidence support the benefits of adding these treatment options, and recommending no treatment is not an option. The panel also voted that biologic therapy should be used in

combination with MTX, when possible, due to superior efficacy of this combination over biologic monotherapy.

23. Moreland LW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2824–35.
26. Van Vollenhoven RF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012;379:1712–20.
29. Fleischmann R, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012;64:617–29.
30. Van Vollenhoven RF, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.
47. Ostergaard M, et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naïve rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011;63:3712–22.
48. Emery P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as firstline therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2272–83.
50. Gabay C, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541–50.
51. Schiff M, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86–94.
52. Schiff M, 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 rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096–103.
53. Burmester GR, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:451–60.
54. Kremer J, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:253–61.
55. Van der Heijde D, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelvemonth data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013;65:559–70.
56. Fleischmann R, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:495–507.
57. Kremer JM, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2012;64:970–81.
58. Tanaka Y, et al, and the Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1150–8.
59. O'Dell JR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013;369:307–18.

For all scenarios for established RA below, treatment may be with or without MTX.

- **For moderate or high disease activity despite TNFi therapy in patients currently not on a DMARD, we strongly recommend that one or two DMARDs be added to TNFi therapy rather than continuing TNFi therapy alone.**

PICO B.6. The recommendation is strong because, compared to TNFi monotherapy, TNFi therapy has superior efficacy when used in combination with MTX, based on high quality evidence.

60. Kameda H, et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol* 2010;20:531–8.
61. Kremer J, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor a antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010;62:917–28.
62. Keystone EC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor a given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–96.
63. Combe B, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1357–62.
64. Klareskog L, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.
65. Van Riel PL, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1478–83.

- *If disease activity is moderate or high despite single TNFi biologic therapy, we conditionally recommend using a non-TNF biologic.*

PICOs B.12 and B.14. The recommendation is conditional because 1) there is evidence for rituximab's efficacy in patients who have already received TNFi therapy, and for tocilizumab's superiority over a TNFi in patients already receiving MTX/DMARDs, and 2) there is evidence for efficacy of tocilizumab monotherapy.

66. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013;42:190–5.

67. Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF a blocker failure. *Biologics* 2012;6:191–9.

68. Soliman MM, et al, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1108–15.

69. Emery P, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:979–84.

70. Harrold LR, Reed GW, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis* 2015;74:430–6.

71. Wakabayashi H, et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study. *Mod Rheumatol* 2012;22:116–21.

72. Finckh A, et al. on behalf of the physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417–23.

PICOs B.13 and B.15. The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, and 2) there is not enough difference in efficacy between non-TNF biologics and tofacitinib to outweigh the long-term safety data and the amount of experience associated with non-TNF biologics.

No studies were available, leading to very low quality evidence, and the recommendation was based on clinical experience

- *For patients with moderate or high disease activity despite prior treatment with at least one TNFi and at least one non-TNF-biologic (sequentially, not combined), we conditionally recommend first treating with another non-TNF biologic. However, when a non-TNF biologic is not an option (e.g., patient declines non-TNF biologic therapy due to inefficacy or side effects), we conditionally recommend treatment with tofacitinib.*

PICOs B.16 and B.17. The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, 2) non-TNF biologics have longer-term safety data compared to tofacitinib, 3) there is greater long-term clinical experience with non-TNF biologics compared to tofacitinib, 4) there is not enough difference in efficacy between non-TNF biologics and tofacitinib to outweigh the longer-term safety data and greater amount of experience with non-TNF biologics, and 5) the fact that other non-TNF biologics with different mechanisms of action may be efficacious and worth trying.

No studies were available, leading to very low quality evidence, and the recommendation was based on clinical experience

- *If disease activity is moderate or high despite the use of multiple (2+) TNFi therapies (in sequence, not concurrently), we conditionally recommend non-TNF biologic therapy and then conditionally treating with tofacitinib when a non-TNF biologic is not an option.*

PICOs B.8, B.9, B.10, and B.11. The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, and 2) there is limited evidence, especially for the long-term safety data for tofacitinib.

73. Johnston SS, et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:39–47.
74. Gomez-Reino JJ, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1861–4.
75. Finckh A, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010;69:387–93.

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)

PICOs B.23 and B.24. The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, 2) improvement in outcomes as measured by the Health Assessment Questionnaire is numerically higher for patients randomized to tofacitinib compared to TNFi in an RCT; however, long-term safety data for tofacitinib are not yet available, and 3) some patients may prefer an oral formulation over an injection.

29. und 30. (siehe oben)

PICOs B.21 and B.22. The recommendation is conditional for the same reasons as cited above for PICOs B.16 and B.17 (except reason #2).

29. und 30. (siehe oben)

PICOs B.19 and B.20. The recommendation is conditional for the same reasons as cited above for PICOs B.23 and B.24.

29. (siehe oben)

- *If disease activity is moderate or high despite any of the above DMARD or biologic therapies, we conditionally recommend adding low-dose glucocorticoids.*

PICOs B.26 and B.27. The recommendation is conditional because the risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and duration of therapy is short.

33. Todoerti M, et al. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:139–45.

41. Choy EH, et al. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1288–93.

76. Buttgerit F, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis* 2013;72:204–10.

77. Hansen M, et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis: clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis* 1999;58:713–8.

- *If patients with established RA experience an RA flare while on DMARD, TNFi, or non-TNF biologic therapy, we conditionally recommend adding short-term glucocorticoids (< 3 months of treatment) at the lowest possible dose and for shortest possible duration to provide the best benefit-risk ratio for the patient.*

PICOs B.28 and B.29. The recommendation is conditional because 1) the evidence is of very low quality, and 2) the risk/benefit ratio of glucocorticoid therapy is favorable as long as the dose is low and duration of therapy is short.

40. bis 43. (siehe oben)

Sonstige Hinweise

Treatment flow chart in appendix (Figures 2 & 3)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2019)
am 07.05.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Arthritis, Rheumatoid"]
2	(rheumatoid AND arthrit*):ti,ab,kw
3	(OR #1-#2)
4	#3 with Cochrane Library publication date from May 2014 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.05.2019

#	Suchfrage
1	"arthritis, rheumatoid/therapy"[mh]
2	rheumatoid[tiab] AND arthrit*[tiab]
3	((((sjogren*[tiab] OR sjögren*[tiab] OR sicca*[tiab]) OR caplan*[tiab] OR felty*[tiab]) AND syndrom*[tiab]) OR (rheumatoid[tiab] AND vasculiti*[tiab]) OR (still*[tiab] AND disease[tiab] AND (adult-onset[tiab] OR (adult[tiab] AND onset[tiab])))))
4	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
5	#1 OR ((#2 OR #3) AND #4)
6	((#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab]

	OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	((#6) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.05.2019

#	Suchfrage
1	"arthritis, rheumatoid"[mh]
2	((rheumatoid[tiab] AND arthrit*[tiab])) OR (((sjogren*[tiab] OR sjögren*[tiab] OR sicca*[tiab] OR caplan*[tiab] OR felty*[tiab] AND syndrom*[tiab]) OR (rheumatoid[tiab] AND vasculiti*[tiab]) OR (still*[tiab] AND disease[tiab] AND (adult-onset[tiab] OR (adult[tiab] AND onset[tiab])))))
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	((#4) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Bae SC, Lee YH.** Comparative efficacy and safety of TNF-inhibitor plus methotrexate versus oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56(6):263-269.
2. **Bae SC, Lee YH.** Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol* 06.09.2018 [Epub ahead of print].
3. **Bae SC, Lee YH.** Comparison of the efficacy and tolerability of tocilizumab, sarilumab, and sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol* 2018;37(6):1471-1479.
4. **Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, Lukic T, Makin C, Wallenstein G.** Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol* 2017;2017:8417249.
5. **Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al.** Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1102-1107.
6. **Daïen C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al.** Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2019;86(2):135-150.
7. **Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al.** Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten; S2e-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 07.05.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritis_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf.
8. **Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al.** Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten; S2e-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 060-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 07.05.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004m_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritis_krankheitsmod_Med_2018-10.pdf.
9. **Garcia-Vicuna R, Martin-Martinez MA, Gonzalez-Crespo MR, Tornero-Molina J, Fernandez-Nebro A, Blanco-Garcia FJ, et al.** Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology for the management of patients diagnosed with rheumatoid arthritis who cannot be treated with methotrexate. *Reumatol Clin* 2017;13(3):127-138.
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 – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf) vom 1. November 2018 [online]. Berlin

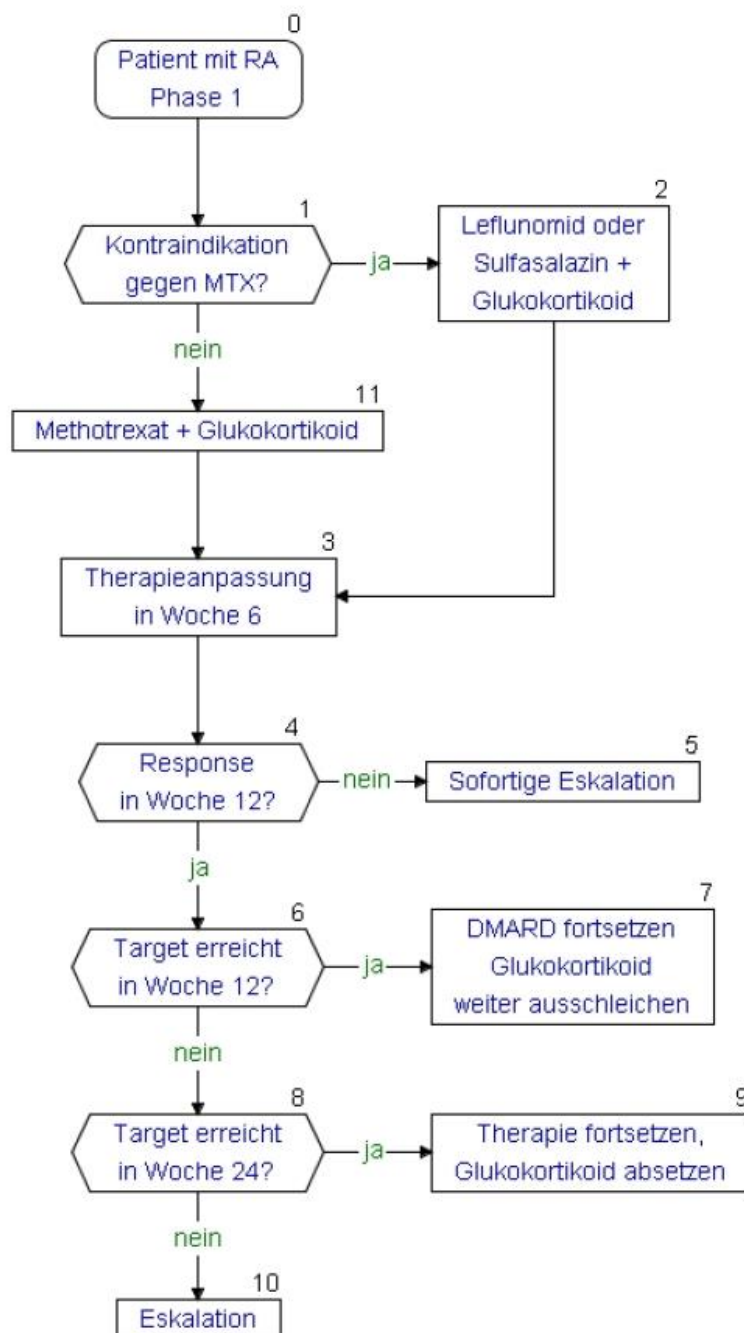
- (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 07.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3550/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Sarilumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 07.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-305/2018-02-15_Geltende-Fassung_Sarilumab_D-299.pdf.
 12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Tofacitinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 07.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-287/2017-10-19_Geltende-Fassung_Tofacitinib_D-283.pdf.
 13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. September 2017 - Baricitinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 07.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-284/2017-09-21_Geltende-Fassung_Baricitinib_D-279.pdf.
 14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 07.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf.
 15. **Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C.** Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(8):Cd010227. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010227.pub2>.
 16. **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; 2013. [Zugriff: 07.05.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 180). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf.
 17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis; Vorbericht; A16-70 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 07.05.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Vorbericht_V1-0.pdf.
 18. **Kunwar S, Collins CE, Constantinescu F.** Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Rheumatol 2018;37(10):2611-2620.
 19. **Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al.** Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2017;76(6):1113-1136.

20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Rheumatoid arthritis in adults: management [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 07.05.2019]. (NICE guideline; Band 100). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-pdf-66141531233989>.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management; Evidence review F DMARDs [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 07.05.2019]. (NICE guideline; Band 100). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/evidence/evidence-review-f-dmards-pdf-4903172323>.
22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management; Rheumatoid arthritis; methods (CG79) [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 07.05.2019]. (NICE guideline).
23. **Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al.** Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1101-1136.
24. **Ruiz Garcia V, Burls A, Cabello JB, Vela Casasempere P, Bort-Marti S, Bernal JA.** Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(9):Cd007649. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007649.pub4>.
25. **Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, 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://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012183>.
26. **Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, 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* [online]. 2017(3):Cd012591. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012591>.
27. **Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA.** 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* [online]. 2016(11):Cd012437. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012437>.
28. **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 Rheumatol* 2016;68(1):1-26.
29. **Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-977.
30. **Wu ZP, Zhang P, Bai JZ, Liang Y, He JS, Wang JC.** Efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2018;16(3):2449-2459.

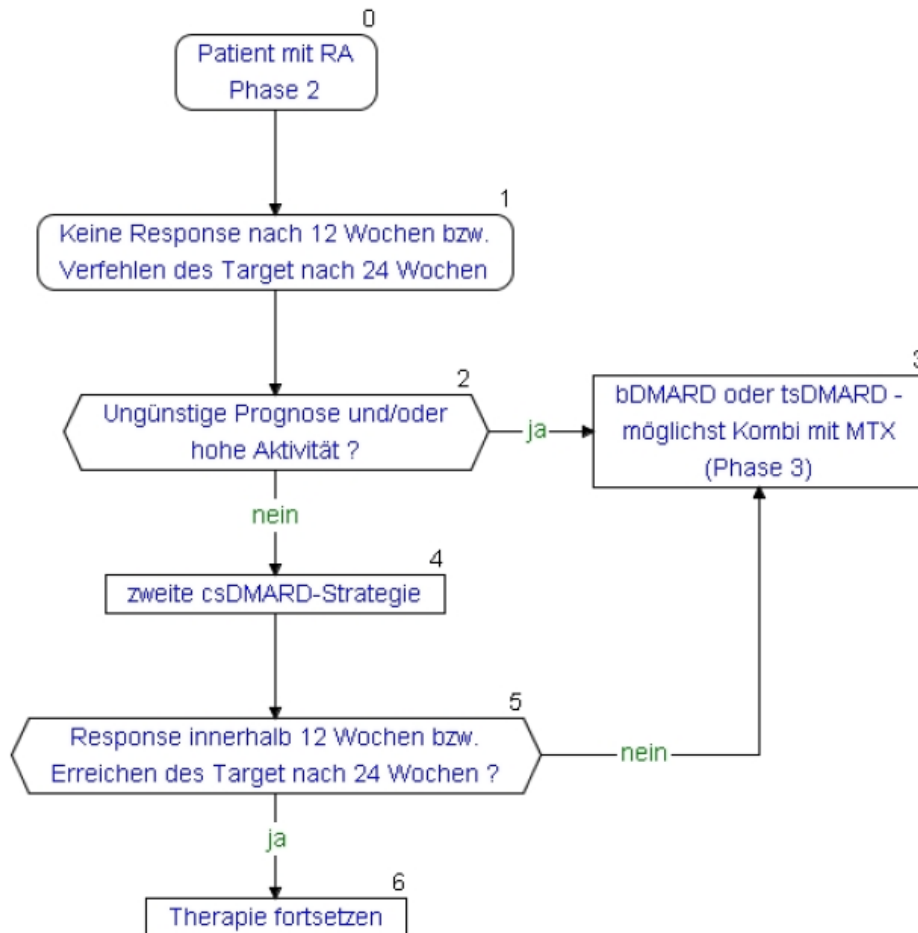
Anhang

Figure 1: Therapiealgorithmus für die Behandlung der RA mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (Definitionen siehe Glossar). Therapieanpassung in Woche 6 (Phase 1, Schritt 3) bedeutet die Optimierung der Therapie durch Anpassung der Dosierungen der Medikamente und ggf. dem Wechsel der Applikationsform (s.c. statt p.o.). Zu diesem Zeitpunkt sollten auch die Verträglichkeit der Medikation und die Adhärenz des Patienten an die Medikation überprüft werden (siehe auch Empfehlung Nr. 7) [7]

Phase 1



Phase 2



Phase 3

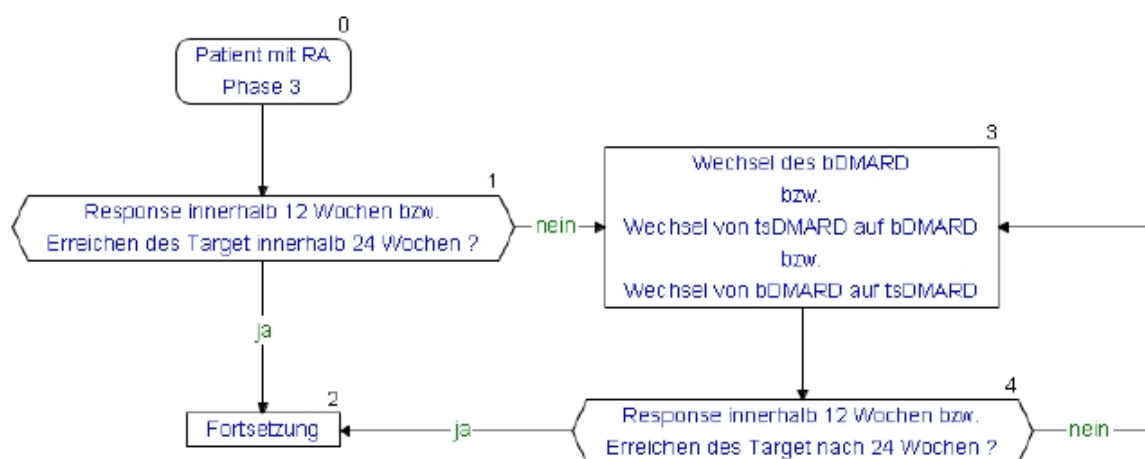


Figure 2: 2015 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the treatment of Early RA, defined as disease duration ,6 months. *⁵consider adding low-dose glucocorticoids (#10 mg/day of prednisone or equivalent) in patients with moderate or high RA disease activity when starting disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and in patients with DMARD failure or biologic failure. †⁵also consider using short-term glucocorticoids (defined as ,3 months treatment) for RA disease flares. Glucocorticoids should be used at the lowest possible dose and for the shortest possible duration to provide the best benefit-risk ratio for the patient. #⁵treatment target should ideally be low disease activity or remission. For the level of evidence supporting each recommendation, see the related section in the Results. This figure is derived from recommendations based on PICO (population, intervention, comparator, and outcomes) questions A.1 to A.12. [28]

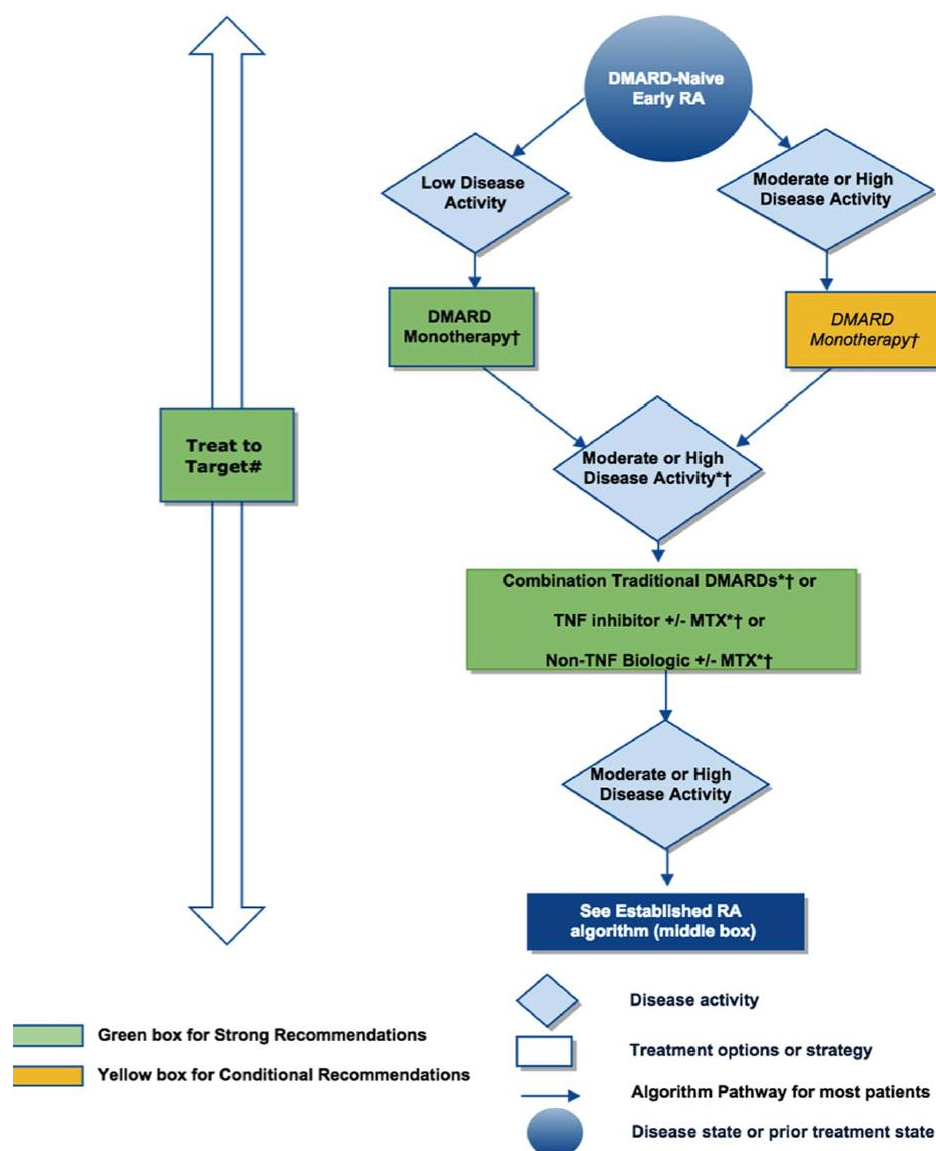


Figure 3: 2015 ACR recommendations for the treatment of Established RA, defined as disease duration ≥ 6 months, or meeting the 1987 ACR classification criteria (81). Due to complexity of management of established RA, not all clinical situations and choices could be depicted in this flow chart, and therefore we show the key recommendations. For a complete list of recommendations, please refer to the Results. * 5 consider adding low-dose glucocorticoids (≤ 10 mg/day of prednisone or equivalent) in patients with moderate or high RA disease activity when starting traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and in patients with DMARD failure or biologic failure. † 5 also consider using short-term glucocorticoids (defined as ≤ 3 months treatment) for RA disease flares. Glucocorticoids should be used at the lowest possible dose and for the shortest possible duration to provide the best benefit-risk ratio for the patient. # 5 treatment target should ideally be low disease activity or remission. ** 5 tapering denotes scaling back therapy (reducing dose or dosing frequency), not discontinuing it and if done, must be conducted slowly and carefully. For the level of evidence supporting each recommendation, see the related section in the Results. This figure is derived from recommendations based on PICO (population, intervention, comparator, and outcomes) questions B.1 to B.38. [28]

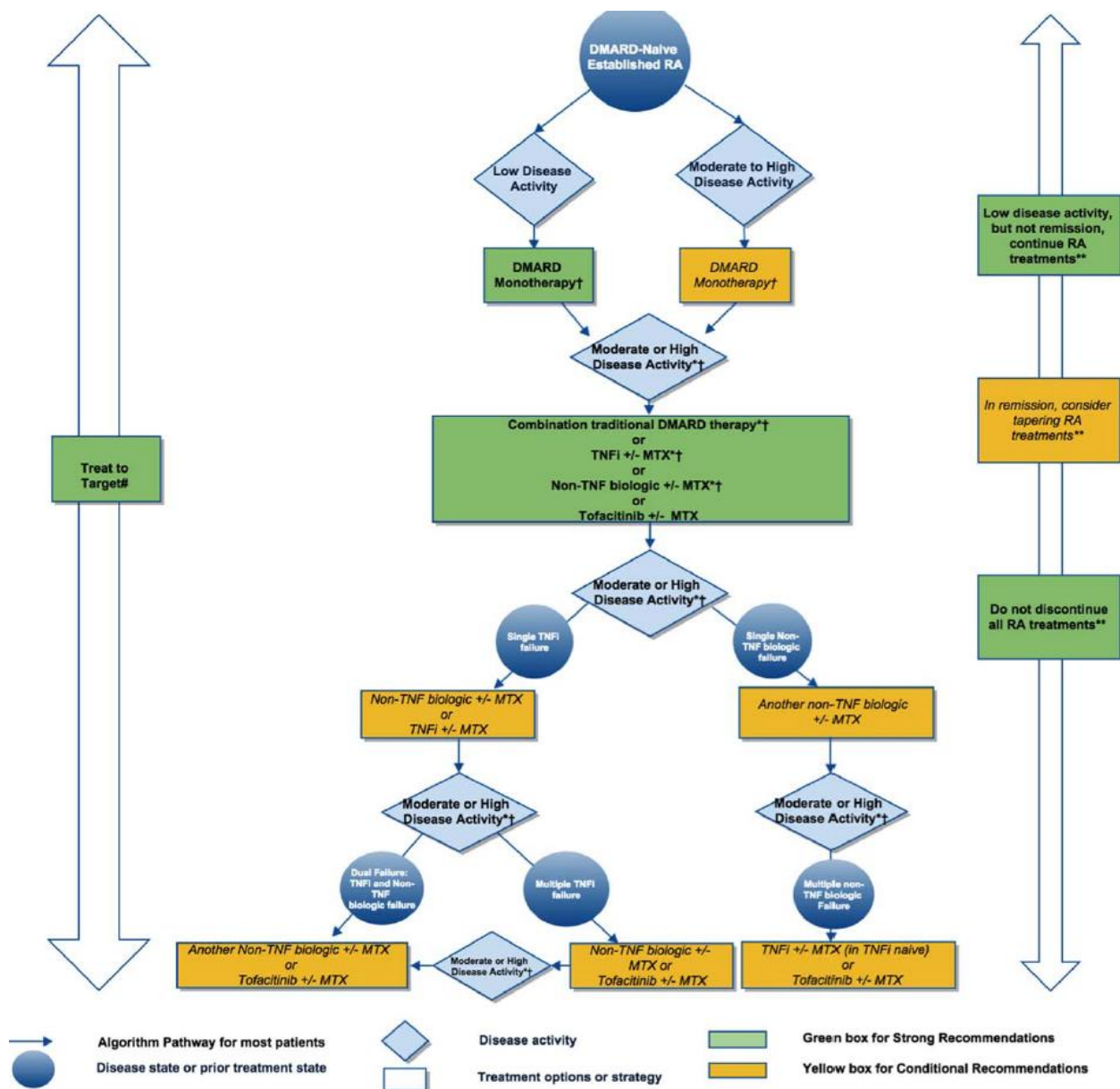


Figure 4: Strategy for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis (RA) [6]

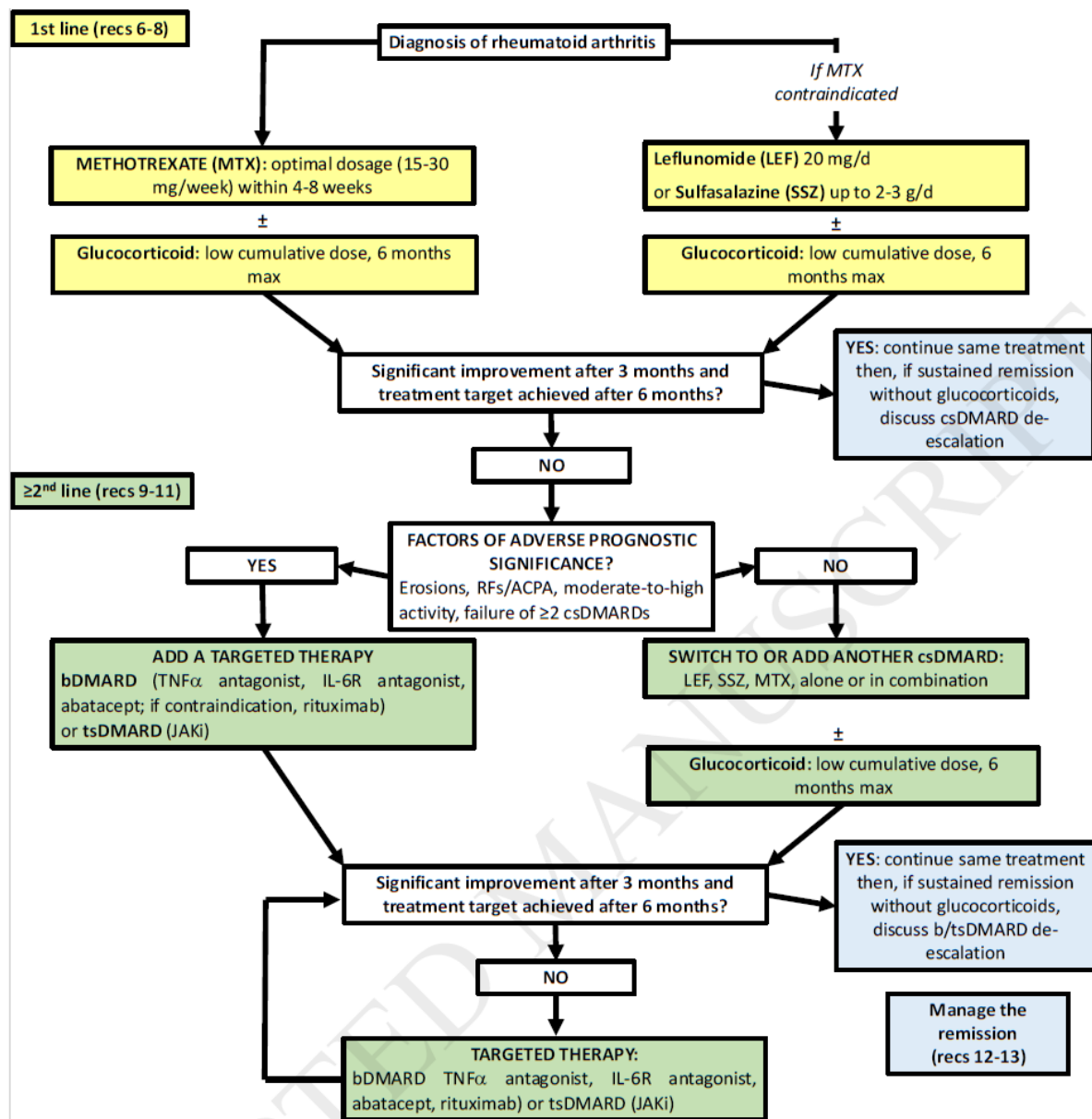
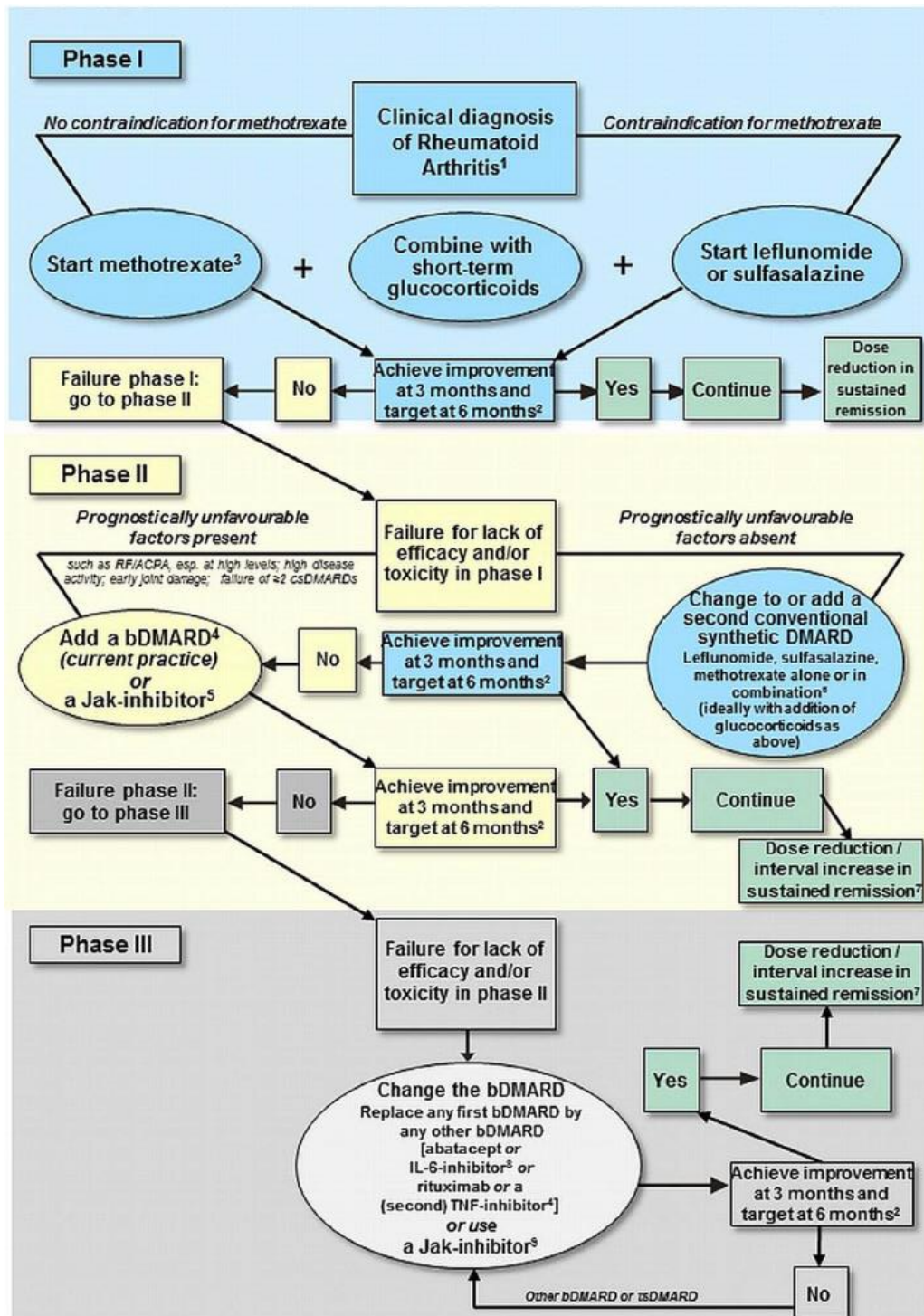


Figure 5: Algorithm based on the 2016 European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on rheumatoid arthritis (RA) management [29]



¹2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis. ²The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definition or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if no sufficient improvement is seen after 3 months. ³"Methotrexate should be part of the first treatment strategy"; while combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs. ⁴TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bsDMARDs), abatacept, IL-6-inhibitors, or rituximab; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages. ⁵Current practice would be to start with a bDMARD (in combination with MTX or another csDMARD) because of the long-term experience compared with tsDMARDs (Jak-inhibitors). ⁶The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine. ⁷Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD. ⁸Efficacy and safety of bDMARDs after Jak-inhibitor failure is unknown; also, efficacy and safety of an IL-6 pathway inhibitor after another one has failed is currently unknown. ⁹Efficacy and safety of a Jak-inhibitor after insufficient response to a previous Jak-inhibitor is unknown.

Figure 6: Levels of Evidence and Grades of recommendation according to SIGN (1999-2012)

Levels of evidence

- 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 or 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, e.g. case reports, case series
- 4** Expert opinion

Grades of recommendations

- 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⁺