

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tofacitinib (XELJANZ<sup>®</sup>)*

Pfizer Pharma GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Limited

### **Modul 4 B**

*Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven  
rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die  
unzureichend auf eine oder mehrere bDMARD-  
Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik .....	15
4.2.1 Fragestellung .....	15
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	17
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	21
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	22
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	23
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	24
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	24
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	25
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	33
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	36
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	39
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	39
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	39
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	42
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	45
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	46
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	49
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	50
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	50
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	53
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	54
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	54

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	54
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	54
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	55
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	55
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	55
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	58
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	58
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	58
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	59
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	59
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	61
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	61
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	61
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	62
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	62
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	62
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	63
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	63
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	63
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	63
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	63
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	64
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	65
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	65
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	65
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	65
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	66
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	67
4.7	Referenzliste.....	68
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>71</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>77</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>79</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>90</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>112</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>115</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien.....	13
Tabelle 4-2: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	14
Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien - RCT.....	19
Tabelle 4-4: Definition der EULAR-Response.....	28
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	55
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	56
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	57
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	57

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	59
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	60
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	60
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	62
Tabelle 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	65
Tabelle 4-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	113
Tabelle 4-28 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	116

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	53

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
bDMARD	<i>biological DMARD</i>
BID	zweimal täglich ( <i>bis in die</i> )
csDMARD	<i>conventional synthetic DMARD</i>
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CP-690,550	Bezeichnung für Tofacitinib vor der Vergabe dieses Freinamens (INN) für den Wirkstoff
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Krankheitsaktivitätsscore ( <i>Disease Activity Score</i> )
DMARD	<i>disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D	Lebensqualitätsinstrument entwickelt von der <i>European Quality of Life (EuroQoL) Group</i>
ESR	Erythrozytensedimentationsrate ( <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> )
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>
INN	Internationaler Freiname ( <i>international nonproprietary name</i> )
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MOS	<i>Medical Outcomes Study</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>

MTX	Methotrexat
NRI	<i>Nonresponder Imputation</i>
PatGA	<i>Patient Global Assessment</i>
PhysGA	<i>Physician Global Assessment</i>
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SC	subkutan ( <i>subcutaneous</i> )
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SF-36	<i>Short Form-36</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor ( <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> )
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	<i>World Health Organization</i>
WLQ	<i>Work Limitations Questionnaire</i>
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Die Fragestellung für das vorliegende Nutzendossier zu Tofacitinib in der Indikation für erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer rheumatoiden Arthritis (RA) betrifft die Darlegung der verfügbaren aktuellen Daten- und Erkenntnislage zur Nutzenbewertung von Tofacitinib. Für das Anwendungsgebiet B wird die Fragestellung im hier vorliegenden Modul 4B für eine spezifische Teilpopulation im Rahmen der Indikation von Tofacitinib behandelt:

**Welcher Zusatznutzen besteht für die Behandlung mit Tofacitinib in Kombination mit MTX (ggf. auch als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere bDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen?**

##### **Patientenpopulation**

Das hier beschriebene Anwendungsgebiet B umfasst die Patienten im Rahmen der Zulassung von Tofacitinib, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit mindestens einem bDMARD angesprochen haben. Entsprechend nationaler und internationaler Leitlinien kann das Anwendungsgebietes B auch durch die Bezeichnung „Drittlinientherapie“ der RA beschrieben werden. Das Anwendungsgebiet B ist eine Teilpopulation innerhalb der Indikation für Tofacitinib.

Eine zweite Teilpopulation der Indikation von Tofacitinib (Anwendungsgebiet A: Patienten, die bereits auf mindestens einem csDMARD unzureichend angesprochen haben oder diese(s) nicht vertragen haben) wird entsprechend in Modul 4A dargestellt.

Die Bezeichnung der relevanten Patienten-Teilpopulationen in diesem Modul 4B übernimmt als vereinfachende Kurzform die Kennzeichnung des G-BA aus der Niederschrift zur Beratung Tofacitinib (1). Demzufolge wird in diesem Modul 4B die folgende Teilpopulation adressiert: **Teilpopulation e** - Patienten nach unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein bDMARD.

##### **Intervention**

Die Intervention besteht aus der Gabe von 5mg BID Tofacitinib (in Kombination mit MTX oder ggfs. als Monotherapie) entsprechend der Fachinformation (2).

### Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wurden bDMARDs in Kombination mit MTX berücksichtigt (Population **e**-**Kombi**). Bei MTX-Unverträglichkeit kann die Vergleichstherapie ggf. auch eine bDMARD-Monotherapie sein (Population **e**-**Mono**). Bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis kann auch Rituximab als Vergleichstherapie herangezogen werden.

### Endpunkte

- Morbidität:
  - DAS28-4
  - EULAR-Response
  - ACR/EULAR-Remission und ACR Response
  - SDAI (*Simplified Disease Activity Index*)
  - CDAI (*Clinical Disease Activity Index*)
  - Schmerzbeurteilung durch den Patienten
  - Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
  - Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
  - Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter bzw. geschwollener Gelenke
  - FACIT-F
  - HAQ-DI
  - WLQ
  - MOS Schlafscore
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - SF-36
- Sicherheit/Verträglichkeit:
  - Unerwünschte Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
    - Schwere Infektionen
    - Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung
    - Herpes Zoster
    - Tuberkulose
    - Nicht-Melanom Hautkrebs
    - Gastrointestinale Perforation
    - Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)
    - Erhöhte Leberwerte
    - Erhöhte Kreatininwerte im Blut
    - Neutropenie
    - Lymphopenie
    - Anämie

Die Auswahl der o.g. unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der Angaben in der Fachinformation und des Risk Management Plans des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib bzw. den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT).

### **Datenquellen**

Zur Nutzenbewertung wurde systematisch nach Studien gesucht, zu denen Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregistereintrag oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Sekundärpublikationen, die keine neuen Daten (über die ohnehin in den Studienberichten/Originalpublikationen dargestellten) enthalten.

Aus der systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche sowie den Studien des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich keine Studie, die die Einschlusskriterien der Studienselektion erfüllt. Es kann daher in diesem Modul 4B keine Evidenz zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Tabelle 4-1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer rheumatoider Arthritis nach unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein bDMARD oder falls dieses nicht vertragen wurde	1	Erwachsene Patienten ohne moderate bis schwere rheumatoide Arthritis oder ohne bisheriges bDMARD-Versagen.	1
Intervention	Tofacitinib 5mg BID (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	2	Andere Interventionen	2
Vergleichstherapie	Entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nach Festlegung des G-BA (1) für die Teilpopulation e): bDMARDs in Kombination mit MTX bzw. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder Rituximab bei schwerer rheumatoider Arthritis	3	Entspricht nicht der Festlegung der ZVT	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität (Symptomatik)</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet.	4	Ergebnisse zu keinem Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität (Symptomatik)</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet.	4
Studiendauer	≥ 24 Wochen (bzw. 6 Monate)	5	< 24 Wochen (bzw. 6 Monate)	5
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	6	Keine randomisierte kontrollierte Studie	6
Publikationstyp	Studienbericht, Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten	7	Sekundärpublikation ohne neue Daten	7
Studienstatus	Studie abgeschlossen	8	Studie läuft noch	8

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Es wurden keine Unterlagen zur Darlegung der Evidenz in diesem Dossier 4B dargestellt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Es liegt keine Evidenz für eine Bewertung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B vor. Daher ist kein Zusatznutzen belegt.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Tabelle 4-2: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Anwendungsgebiet B – Population e)-Mono	Kein Zusatznutzen belegt
Anwendungsgebiet B – Population e)-Kombi	Kein Zusatznutzen belegt

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Fragestellung für das vorliegende Nutzendossier zu Tofacitinib in der Indikation für erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer rheumatoiden Arthritis (RA) betrifft die Darlegung der verfügbaren aktuellen Daten- und Erkenntnislage zur Nutzenbewertung von Tofacitinib. Für das Anwendungsgebiet B wird die Fragestellung im hier vorliegenden Modul 4B für eine spezifische Teilpopulation im Rahmen der Indikation von Tofacitinib behandelt:

**Welcher Zusatznutzen besteht für die Behandlung mit Tofacitinib in Kombination mit MTX (ggf. auch als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere bDMARD-Behandlungen ansprechen oder diese nicht vertragen?**

#### Patientenpopulation

Das hier beschriebene Anwendungsgebiet B umfasst die Patienten im Rahmen der Zulassung von Tofacitinib, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit mindestens einem bDMARD angesprochen haben. Entsprechend nationaler und internationaler Leitlinien kann das Anwendungsgebietes B auch durch die Bezeichnung „Drittlinientherapie“ der RA

beschrieben werden. Das Anwendungsgebiet B ist eine Teilpopulation innerhalb der Indikation für Tofacitinib.

Eine zweite Teilpopulation der Indikation von Tofacitinib (Anwendungsgebiet A: Patienten, die bereits auf mindestens einem csDMARD unzureichend angesprochen haben oder diese(s) nicht vertragen haben) wird entsprechend in Modul 4A dargestellt.

Die Bezeichnung der relevanten Patienten-Teilpopulationen in diesem Modul 4B übernimmt als vereinfachende Kurzform die Kennzeichnung des G-BA aus der Niederschrift zur Beratung Tofacitinib (1). Demzufolge wird in diesem Modul 4B die folgende Teilpopulation adressiert: **Teilpopulation e** - Patienten nach unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein bDMARD.

### Intervention

Die Intervention besteht aus der Gabe von 5mg BID Tofacitinib (in Kombination mit MTX oder ggfs. als Monotherapie) entsprechend der Fachinformation (2).

### Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wurden bDMARDs in Kombination mit MTX berücksichtigt (Population **e**-**Kombi**). Bei MTX-Unverträglichkeit kann die Vergleichstherapie ggf. auch eine bDMARD-Monotherapie sein (Population **e**-**Mono**). Bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis kann auch Rituximab als Vergleichstherapie herangezogen werden.

### Endpunkte

- Morbidität:
  - DAS28-4
  - EULAR-Response
  - ACR/EULAR-Remission und ACR Response
  - SDAI (*Simplified Disease Activity Index*)
  - CDAI (*Clinical Disease Activity Index*)
  - Schmerzbeurteilung durch den Patienten
  - Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
  - Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
  - Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter bzw. geschwollener Gelenke
  - FACIT-F
  - HAQ-DI
  - WLQ
  - MOS Schlafscore
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - SF-36
- Sicherheit/Verträglichkeit:
  - Unerwünschte Ereignisse

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
  - Schwere Infektionen
  - Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung
  - Herpes Zoster
  - Tuberkulose
  - Nicht-Melanom Hautkrebs
  - Gastrointestinale Perforation
  - Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)
  - Erhöhte Leberwerte
  - Erhöhte Kreatininwerte im Blut
  - Neutropenie
  - Lymphopenie
  - Anämie

Die Auswahl der o.g. unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der Angaben in der Fachinformation und des Risk Management Plans des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib bzw. den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT).

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

### Patientenpopulation

Das hier beschriebene Anwendungsgebiet B umfasst die Patienten im Rahmen der Zulassung von Tofacitinib, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit mindestens einem bDMARD angesprochen haben. Entsprechend nationaler und internationaler Leitlinien kann das Anwendungsgebietes B auch durch die Bezeichnung „Drittlinientherapie“ der RA beschrieben werden. Die Bezeichnung der relevanten Patienten-Teilpopulationen auch in diesem Modul 4B übernimmt als vereinfachende Kurzform die Kennzeichnung des G-BA aus der Niederschrift zur Beratung Tofacitinib (1).

### Intervention

Die Intervention besteht aus der Gabe von 5mg BID Tofacitinib (in Kombination mit MTX oder ggfs. als Monotherapie) entsprechend der Fachinformation (2).

### Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wurden bDMARDs in Kombination mit MTX berücksichtigt (Population **e-Kombi**). Bei MTX-Unverträglichkeit kann die Vergleichstherapie ggf. auch eine bDMARD-Monotherapie sein (Population **e-Mono**). Bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis kann auch Rituximab als Vergleichstherapie herangezogen werden.

### Endpunkte

Es wurden Studien eingeschlossen, für die mindestens zu einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte Ergebnisse vorlagen:

- Mortalität: Gesamtüberleben
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit/Verträglichkeit

### Studientyp

Es wurde nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gesucht.

### Studiendauer

Die Mindeststudiendauer für den Einschluss betrug 24 Wochen (6 Monate). Mit diesem Kriterium wird der Position des G-BA gefolgt (1).

### Datenquellen

Zur Nutzenbewertung herangezogen wurden nur Studien, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Sekundärpublikationen, die

keine neuen Daten (über die ohnehin in den Studienberichten/Originalpublikationen dargestellt) enthalten.

Im Detail wurden die folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die Suche nach im Anwendungsgebiet B relevanten RCT angewandt (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien - RCT

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer rheumatoider Arthritis nach unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein bDMARD oder falls dieses nicht vertragen wurde	1	Erwachsene Patienten ohne moderate bis schwere rheumatoide Arthritis oder ohne bisheriges bDMARD-Versagen.	1
Intervention	Tofacitinib 5mg BID (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)	2	Andere Interventionen	2
Vergleichstherapie	Entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nach Festlegung des G-BA (1) für die Teilpopulation e): bDMARDs in Kombination mit MTX bzw. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder Rituximab bei schwerer rheumatoider Arthritis	3	Entspricht nicht der Festlegung der ZVT	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität (Symptomatik)</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet.	4	Ergebnisse zu keinem Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität (Symptomatik)</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet.	4
Studiendauer	≥ 24 Wochen (bzw. 6 Monate)	5	< 24 Wochen (bzw. 6 Monate)	5
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	6	Keine randomisierte kontrollierte Studie	6
Publikationstyp	Studienbericht, Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten	7	Sekundärpublikation ohne neue Daten	7
Studienstatus	Studie abgeschlossen	8	Studie läuft noch	8

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Am 07.06.2016 wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCT im Indikationsgebiet durchgeführt. Am 02.02.2017 erfolgte eine Update-Recherche. In folgenden Datenbanken wurden hierfür jeweils recherchiert:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

In MEDLINE und EMBASE wurde jeweils ein validierter Filter zur Suche nach RCT angewendet (3).

Es wurde in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie gesucht. Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in den Studienregistern wurde am 07.06.2016 mit den in 0 genannten Suchstrategien durchgeführt. Am 02.02.2017 erfolgte eine Update-Recherche. Folgende Register wurden jeweils in die Recherche eingeschlossen:

- ClinicalTrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO (ICTRP)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- PharmNet.Bund.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (s. Ein- und Ausschlusskriterien) hin beurteilt und bei relevanter Einstufung als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden diese Treffer von diesen wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Erhalt der Volltexte wurden diese ebenso von zwei Personen unabhängig voneinander bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und im Fall einer positiven Einordnung für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Ebenso wurde bei der Selektion der Treffer aus den Studienregistern verfahren. Diese zusätzlichen Quellen wurden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar – als

Volltexte beschafft bzw. auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für eingeschlossene randomisierte kontrollierte klinische Studien werden das Design und die Methodik gemäß der Anforderungen nach CONSORT dargestellt. In Anhang 4-E wird die für

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

die Nutzenbewertung herangezogene RCT anhand der CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive eines studienspezifischen *Flow-Charts* beschrieben.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Abhängig von den einzuschließenden Studien ist geplant, die Patientenkollektive durch die folgenden zu Studienbeginn erhobenen Patientencharakteristika zu beschreiben:

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- BMI
- Ethnizität
- Region
- Krankheitsdauer
- ESR-Wert (*Erythrocyte Sedimentation Rate*)
- CRP-Wert (C-reaktives Protein)
- DAS28-4
- Anti-CCP
- Rheumafaktor

Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sollen bei der Nutzenbewertung die folgenden Nutzenaspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des

Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung von Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität. Im vorliegenden Dossier sollen die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dargestellt werden, die diese Voraussetzung erfüllen.

Nachfolgend sind die Endpunkte aufgeführt, die in diesem Nutzendossier dargestellt werden sollen:

Morbidität:

- DAS28-4
- EULAR-Response
- ACR/EULAR-Remission und ACR Response
- SDAI (*Simplified Disease Activity Index*)
- CDAI (*Clinical Disease Activity Index*)
- Schmerzbeurteilung durch den Patienten
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
- Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter bzw. geschwollener Gelenke
- FACIT-F
- HAQ-DI
- WLQ
- MOS Schlafscore

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- SF-36

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
  - Schwere Infektionen
  - Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung
  - Herpes Zoster
  - Tuberkulose
  - Nicht-Melanom Hautkrebs
  - Gastrointestinale Perforation
  - Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)
  - Erhöhte Leberwerte

- Erhöhte Kreatininwerte im Blut
- Neutropenie
- Lymphopenie
- Anämie

### **Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte:**

Im Folgenden wird für die einzelnen Endpunkte jeweils beschrieben, weshalb sie als patientenrelevant einzustufen sind.

#### DAS28-4:

Der DAS28-4 ist ein gewichteter Score für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt:

- Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken)
- Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken)
- ESR- bzw. CRP-Wert
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA).

Laut G-BA Beratung ist der DAS-28 als patientenrelevant einzustufen (1). Die Ableitung der Schwellenwerte des DAS28 für Remission ( $< 2,8$ ) und niedrige Krankheitsaktivität ( $\leq 3,2$ ) ist in (4) beschrieben.

#### EULAR-Response:

EULAR-Response misst die Veränderung der Krankheitsaktivität im Verlauf. Ein Patient wird einer der drei Kategorien eingestuft: keine Verbesserung, moderate Verbesserung, gute Verbesserung (jeweils gegenüber Baseline). Die drei Kategorien beruhen auf den DAS28-4-Werten und sind anhand des folgenden Schemas definiert (4, 5):

Tabelle 4-4: Definition der EULAR-Response

aktueller DAS28-4 Wert	DAS-28-4 Änderung gegenüber Baseline		
	> 1,2	> 0,6 und ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2	gute Verbesserung	moderate Verbesserung	keine Verbesserung
> 3,2 und ≤ 5,1	moderate Verbesserung	moderate Verbesserung	keine Verbesserung
>5,1	moderate Verbesserung	keine Verbesserung	keine Verbesserung

Die Validierung der Schwellenwerte orientiert sich an der Arbeit von van Gestel 1996 (5) und wurde später aktualisiert und angepasst (4). Aus dieser Operationalisierung ergibt sich, dass deren Kriterien eine detailliertere Diskrimination bezüglich eines Therapieansprechens ermöglichen als es die dichotome Betrachtung der DAS28-4 Remission leisten kann. Da es sich um eine alternative Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunkts DAS-28 handelt, ist auch der Endpunkt EULAR-Response als patientenrelevant anzusehen.

#### ACR/EULAR-Remission und ACR Response:

Der ACR ist ein Instrument, welches vom American College of Rheumatology definiert wurde zur Beurteilung der Wirksamkeit. Der ACR existiert in verschiedenen Varianten (hier ACR50 und ACR70), allgemein berechnet er sich aus den folgenden Einzelkomponenten:

1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 68 Gelenken)
2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 66 Gelenken)
3. Schmerzbeurteilung durch den Patienten (visuelle Analogskala)
4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)
5. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PhysGA)
6. CRP-Wert
7. HAQ-DI

Eine Remission gemäß ACR/EULAR-Kriterien ist erreicht, wenn in den obigen Kriterien 1., 2., 4. und 6. eine Verbesserung vorliegt (Anzahl Gelenke jeweils ≤ 1, CRP ≤ 1 mg/dl, PatGA ≤ 10).

Ein Ansprechen bzgl. des ACR50 liegt vor, wenn der Patient in den ersten der beiden Einzelkomponenten eine mind. 50%-ige Verbesserung erfährt sowie jeweils mind. eine 50%-ige Verbesserung in mind. 3 der 5 weiteren Einzelkomponenten. Die Definition des ACR70 gilt analog.

Verbesserungen um 50% oder 70% gehören zu den relevanten Maßen zur Beurteilung von Behandlungseffekten im Behandlungsalltag und in klinischen Zulassungsstudien (6, 7). In diversen Cochrane-Reports zur Bewertung der Evidenz von DMARDs einschließlich zweier Netzwerk-Metaanalysen zur Bewertung von Biologika (8) bzw. Biologika und Tofacitinib (9) bei Patienten, die auf MTX oder andere klassische DMARDs nicht angesprochen hatten, wird ACR50 als primärer Outcome-Parameter herangezogen. Veränderungen des ACR von 50% oder sogar 70% sind entsprechend der obigen Definitionen als mit Sicherheit vom Patienten wahrnehmbar einzuschätzen. Obwohl der G-BA die klinische Relevanz dieser relativen Veränderungen, falls sie allein auftreten würden, kritisch sieht (1), werden diese aus den genannten Gründen als patientenrelevant angesehen. Analoge Effekte in weiteren patientenrelevanten Endpunkten sollten dennoch vorliegen, um diese Einschätzung zu erhärten.

### SDAI:

Der SDAI ist ein Summenscore für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt:

- Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken)
- Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)
- CRP-Wert.

Der SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) ist ein validiertes und im Vergleich zum DAS28-4 Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität von Patienten mit rheumatoider Arthritis in klinischen Studien (10-12). Da der Score überwiegend direkt patientenrelevante Krankheitsaktivitäts-Merkmale abbildet, wird er als patientenrelevant eingestuft. Auch für diesen Endpunkt gilt jedoch die Aussage des G-BA (1), dass das Muster mehrerer patientenrelevanter Endpunkte für die Beurteilung des Zusatznutzens heranzuziehen ist und bei nur punktuellen Effekten im SDAI zusätzlich diskutiert werden muss, welches der Wert des zusätzlichen Informationsgehaltes (hier u.a. gegenüber dem DAS-28) ist.

### CDAI:

Der CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) ist ein Summenscore für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der im klinischen Alltag gegenüber dem SDAI bevorzugt angewendet wird, da die Notwendigkeit der Erhebung des CRP entfällt (13). Der CDAI setzt sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen:

- Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken)
- Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA).

Aus Gründen der Praktikabilität und der Praxistauglichkeit wurde der CDAI entwickelt, der dem SDAI sehr ähnlich ist und auf die Erhebung des CRP-Werts verzichtet. Der CDAI wird aus analogen Überlegungen und mit ähnlichen Einschränkungen wie zuvor für den SDAI als patientenrelevant eingestuft.

#### Schmerzbeurteilung durch den Patienten:

Die Schmerzbeurteilung durch den Patienten wird anhand einer visuellen Analogskala erfasst, bei der der Patient die Intensität seiner Schmerzen auf einer Skala von 0 (keinerlei Schmerz) bis 100 (größte Schmerzen) beurteilt. Es handelt sich um ein validiertes Instrument in der vorliegenden Indikation (14). Die Intensität der durch RA bedingten Schmerzen wird direkt vom Patienten erfahren und beurteilt und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Auch laut G-BA Beratung ist der Endpunkt „Schmerzen“ als patientenrelevant einzustufen (1).

#### Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA):

Der PatGA (*Patient Global Assessment of Arthritis*) ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei der der Patient auf einer visuellen Analogskala die Frage „Wie schätzen Sie heute Ihre Krankheitsaktivität ein?“ auf einer Skala von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 100 (höchste Krankheitsaktivität) beurteilt. Es handelt sich um ein validiertes Instrument in der vorliegenden Indikation (14, 15). Die Auswirkung der Krankheitsaktivität wird vom Patienten erfahren und beurteilt und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Auch laut G-BA Beratung ist die Erfassung der Krankheitsaktivität als Endpunkt als patientenrelevant einzustufen (1).

#### Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA):

Der PhysGA (*Physician Global Assessment of Arthritis*) ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei der der Arzt die Krankheitsaktivität des Patienten auf einer Skala von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 100 (höchste Krankheitsaktivität) beurteilt. Laut G-BA Beratung ist prinzipiell die Krankheitsaktivität als Endpunkt als patientenrelevant einzustufen (1). Die Beurteilung durch den Arzt ist jedoch nicht immer konform mit der des Patienten. Insbesondere da die PhysGA eine Komponente in einigen der dargestellten Endpunkte enthalten ist, ist die separate Darstellung dieses Endpunktes zur Beurteilung des Gesamtbildes hinsichtlich des Zusatznutzens sehr wichtig, weshalb er hier zur Beurteilung patientenrelevanter Effekte auch dargestellt wird.

#### Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter bzw. geschwollener Gelenke:

Die Anzahl der empfindlichen/druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke wird mittels zweier verschiedener Ansätze bestimmt. Zum einen von insgesamt 28 Gelenken und zum anderen von insgesamt 68 (empfindliche/druckschmerzhaft) bzw. 66 (geschwollene) Gelenken. Der Patient selbst beurteilt den Status jedes dieser möglicherweise betroffenen Gelenke und daher ist jede Operationalisierung dieses Endpunktes unmittelbar patientenrelevant (1).

### SF-36:

Der SF-36 ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (16). Er besteht aus acht Domänen und zwei Komponentenscores:

- Körperlicher Komponentenscore
- Psychischer Komponentenscore
- Vitalität
- Körperliche Funktion
- Körperliche Schmerzen
- Allgemeine Gesundheit
- Körperliche Rollenfunktion
- Emotionale Rollenfunktion
- Psychisches Wohlbefinden
- Soziale Funktion.

Der SF-36 ist für die Indikation der rheumatoiden Arthritis validiert (17, 18). Die MCID liegt für die beiden Komponentenscores bei  $\geq 2,5$  Punkten und für die übrigen Domänen bei  $\geq 5$  Punkten (19, 20). Laut G-BA Beratung ist der SF-36 als patientenrelevant einzustufen (1).

### FACIT-F:

Der FACIT-F ist ein Instrument zur Erfassung der Erschöpfung (*Fatigue*). Hierbei handelt es sich um ein validiertes Messinstrument (21). Die MCID liegt bei  $\geq 4$  Punkten (20). *Fatigue* wird direkt vom Patienten erfahren und beurteilt und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Auch laut G-BA Beratung ist *Fatigue* als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen (1).

### HAQ-DI:

Der HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*) ist ein Instrument zur Erfassung der Behinderung durch RA (22, 23). Es werden acht alltägliche Funktionsbereiche (Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen, weitere Tätigkeiten) abgefragt und in einem Score zusammengefasst. Für jeden der acht Funktionsbereiche werden die Werte 0 (keine Einschränkung), 1 (leichte Einschränkung), 2 (starke Einschränkung) oder 3 (unfähig, die Tätigkeit auszuführen) vergeben. Der HAQ-DI Score berechnet sich dann als Mittelwert aus diesen acht Werten. Es handelt sich um einen in der Indikation RA validierten Score (24-26). Es werden direkt vom Patienten das Vorhandensein und die Ausprägung der körperlichen Einschränkung dokumentiert, der Endpunkt ist somit unmittelbar patientenrelevant. Als MCID gilt eine Verbesserung um mindestens 0,22 Punkte (27), in diesem Dossier werden zudem Responderanalysen zu weiteren (größeren) Schwellenwerten (0,3 und 0,5 Punkte) dargestellt.

### WLQ:

Der WLQ (*Work Limitations Questionnaire*) ist ein Instrument zur Erfassung der durch Krankheit verursachten Einschränkungen im Arbeitsleben (28). Der WLQ besteht aus vier Einzeldimensionen und einem Indexscore zur Erfassung des allgemeinen Arbeitsverlusts:

- Indexscore
- Zeitmanagement
- Körperliche Anforderungen
- Mentale/Interpersonelle Anforderungen
- Ergebnisorientierte Anforderungen.

Bei dem WLQ handelt es sich um einen validierten Fragebogen (28, 29). Es werden direkt vom Patienten das Vorhandensein und die Ausprägung der Einschränkungen im Arbeitsleben dokumentiert, der Endpunkt ist somit unmittelbar patientenrelevant. Für die Einzeldimensionen wird jeweils eine MCID von 13 Punkten, für den Indexscore eine MCID von 5 Punkten verwendet (30). Aus dem Kontext ergibt sich bereits, dass der WLQ nur von berufstätigen RA-Patienten ausgefüllt werden kann.

#### MOS Schlafscore:

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben oft eine schlechte Schlafqualität und folglich eine verminderte Lebensqualität (31). Chronische Schlafstörungen sind zudem mit erhöhter Mortalität assoziiert (32). Schlafprobleme werden direkt vom Patienten erfahren und beurteilt, und dieser Endpunkt ist somit unmittelbar patientenrelevant. Der MOS Schlafscore ist ein validiertes Instrument zur Erfassung von Schlafproblemen (33, 34). Der Score besteht aus sieben Subskalen und einem Summscore, der die Schlafprobleme quantifiziert. In diesem Dossier werden die Ergebnisse des Summscores dargestellt. Als Schwellenwert gilt eine Verbesserung um mind. 6 Punkten für im Sinne einer MCID als relevant (35, 36).

#### Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit:

Die Darstellung der auftretenden unerwünschten Ereignisse (nach SGB V) während der Behandlung bzw. in einem definierten Nachbeobachtungszeitraum wird vom IQWiG als „Ermittlung des Schadens medizinischer Interventionen“ bezeichnet. Der Nachweis der Verringerung der Nebenwirkungen gilt generell als eine Verminderung der Morbidität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (37). Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt. Der G-BA benennt ausführlich die darzustellenden Kategorien der Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) (1), die wegen der Tatsache, dass der Patient sie erlebt und berichtet, unmittelbar patientenrelevant sind.

Die Auswahl der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der Angaben in der Fachinformation und des Risk Management Plans des zu bewertenden

Arzneimittels Tofacitinib bzw. den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Im Anschluss werden die für Modul 4B geplanten Subgruppenanalysen beschrieben. Folgende Subgruppen sollen für alle patientenrelevanten Endpunkte analysiert werden:

- Alter ( $\leq 65$  /  $> 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (Europa / USA und Kanada / Lateinamerika / Andere)
- Schweregrad nach DAS28-4(ESR) ( $\leq 5,1$  /  $> 5,1$ )

Die Merkmale Alter, Geschlecht und Schweregrad sind laut Verfahrensordnung gefordert. Zusätzlich werden potenzielle geographische Unterschiede durch den Faktor „Region“ untersucht.

Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wird darüber hinaus nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen zu gering für eine Interpretation von Behandlungseffekten ist. Insgesamt sind durch die dargestellten Merkmale alle sozialrechtlich erforderlichen Kriterien enthalten, um eventuelle Effektmodifikationen, die relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind, abbilden und interpretieren zu können.

Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen sollen mittels Interaktionstests bewertet werden. Zur Ableitung von Belegen oder Hinweisen auf Effektmodifikation werden die p-Werte der Interaktionstests herangezogen. Dabei besteht bei einem p-Wert  $< 0,05$  ein Beleg und bei  $0,05 \leq p < 0,20$  ein Hinweis auf Effektmodifikation. Dieses Vorgehen wird wie gefordert gewählt, obwohl darauf hingewiesen werden muss, dass bei der Vielzahl von Subgruppenanalysen (Zahl der betrachteten Endpunkte mal Anzahl der Subgruppen-Variablen) hier das Problem des multiplen Testens zu beachten ist, welchem auch für solche Zusatzanalysen durch geeignete Adjustierung des Signifikanzniveaus begegnet werden

müsste, um die Rate der „falsch positiven“ Subgruppeneffekte kontrollieren zu können. Eine solche Adjustierung wurde gemäß IQWiG-Methodik (37) nicht angewandt. Jedoch ist die Tatsache des erheblich erhöhten Fehlerrisikos 1. Art generell für die Interpretation der Relevanz und Plausibilität bestimmter auffälliger Subgruppeneffekte zu berücksichtigen.

Im Falle von Belegen oder Hinweisen auf Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert  $< 0,20$ ) sollen die Ergebnisse auf Subgruppenebene im vorliegenden Modul 4B dieses Nutzendossiers für die jeweiligen Endpunkte dargestellt werden. Liegt hingegen kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Faktor der Subgruppe vor (Interaktions-p-Wert  $\geq 0,20$ ), wird auf die ausführliche Darstellung der Ergebnisse auf Subgruppenebene verzichtet. Diese Subgruppenergebnisse sollen jedoch vollständig in den Zusatzanalysen für diese Nutzenbewertung abgelegt werden.

Bei einem Beleg auf Effektmodifikation werden die Ergebnisse ausschließlich auf Subgruppenniveau interpretiert. Falls die Subgruppenergebnisse jedoch nach der Definition des IQWiG als gleichgerichtet einzustufen sind (37), erfolgt trotzdem eine Interpretation auf dem Niveau der Gesamtpopulation.

Liegt lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vor, werden die Ergebnisse weiterhin bezüglich der Gesamtpopulation interpretiert, wobei in die Diskussion des Zusatznutzens die Tatsache des Hinweises auf Effektmodifikation einfließt. Hierbei kommt es darauf an, ob die Effektschätzer in den Subgruppen gleichgerichtet sind oder nicht. In der Regel wird in einer Situation, in der die Ergebnisse in den Subgruppen nicht gleichgerichtet sind, der eventuelle Zusatznutzen in der Gesamtpopulation abgewertet werden, wobei die medizinische und statistische Plausibilität für den Hinweis auf Effektmodifikation sowie der Grad der Nicht-Gleichgerichtetheit berücksichtigt werden.

Die Schwellenwerte/Kategorien für Subgruppen, die anhand eines stetigen bzw. kategoriellen Merkmals, d. h. Alter, Region oder Schweregrad, gebildet wurden, wurden nach medizinischer Rationale im Vorfeld dieser Dossiererstellung festgelegt. Die Ergebnisdarstellung in den Subgruppen erfolgt analog zu derjenigen auf Ebene der Gesamtstudienpopulation mit der Ausnahme, dass keine *Time-to-Event* Analysen für Responderanalysen berichtet werden.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die Teilpopulationen e)-Mono und e)-Kombi konnte trotz des Fehlens direkt vergleichender Evidenz aus RCT kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden, da keine Daten mit ausreichender, als patientenrelevant eingestufte Therapiedauer von mindestens 6 Monaten unter einem möglichen „Brückenkomparator“ (es kommt aufgrund der bekannten Tofacitinib-Studien nur Placebo dafür in Betracht) vorliegen.

Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche hingegen wurden wegen ihrer limitierten Aussagekraft als nicht zielführend für die Nutzenbewertung eingestuft und daher ebenfalls nicht durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
A3921019	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen (6 Wochen Behandlung + 6 Wochen Follow-Up)	Tofacitinib <sup>a</sup> 5 mg BID Tofacitinib <sup>a</sup> 15 mg BID Tofacitinib <sup>a</sup> 30 mg BID Placebo
A39211032	ja	ja	laufend	6 Monate	Tofacitinib <sup>a</sup> 5 mg BID Tofacitinib <sup>a</sup> 10 mg BID Placebo → Tofacitinib 5 mg BID <sup>b</sup> Placebo → Tofacitinib 10 mg BID <sup>b</sup> - jeweils zuzüglich MTX als weiterbestehende Vortherapie
A3921035	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	Tofacitinib <sup>a</sup> 1 mg BID → Tofacitinib 5 mg BID <sup>b</sup> Tofacitinib <sup>a</sup> 3 mg BID → Tofacitinib 5 mg BID <sup>b, c</sup> Tofacitinib <sup>a</sup> 5 mg BID Tofacitinib <sup>a</sup> 10 mg BID Tofacitinib <sup>a</sup> 15 mg BID Adalimumab 40 mg jede 2. Woche SC → Tofacitinib 5 mg BID <sup>c</sup> Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID <sup>c, d</sup>
A3921040	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Tofacitinib <sup>a</sup> 1 mg BID Tofacitinib <sup>a</sup> 3 mg BID Tofacitinib <sup>a</sup> 5 mg BID Tofacitinib <sup>a</sup> 10 mg BID Tofacitinib <sup>a</sup> 15 mg BID Placebo
A3921045 (ORAL SOLO)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	Tofacitinib <sup>a</sup> 5 mg BID Tofacitinib <sup>a</sup> 10 mg BID Placebo → Tofacitinib 5 mg BID <sup>d</sup> Placebo → Tofacitinib 10 mg BID <sup>d</sup>
A3921046	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Tofacitinib <sup>a</sup> 5 mg BID

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
(ORAL SYNC)					Tofacitinib <sup>a</sup> 10 mg BID Placebo → Tofacitinib 5 mg BID <sup>c, d</sup> Placebo → Tofacitinib 10 mg BID <sup>c, d</sup> - jeweils zuzüglich csDMARD als weiterbestehende Vortherapie

<sup>a</sup> CP-690,550 ist die im Studienprotokoll vor der Vergabe des internationalen Freinamens (INN) verwendete Bezeichnung für Tofacitinib

<sup>b</sup> Nach 3 Monaten wurden die Patienten auf die jeweilige Dosis von Tofacitinib umgestellt.

<sup>c</sup> Nach 3 Monaten wurden die Patienten bei Nichtansprechen auf die jeweilige Dosis von Tofacitinib umgestellt.

<sup>d</sup> Nach 6 Monaten wurden alle Patienten der Placebo-Arme umgestellt.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der oben dargestellte Studienstatus bildet den Stand zum 08.02.2017 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
A3921019	Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie; Studiendauer zu gering
A3921032	Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie, Dauer der Komparator-Therapie (Placebo) zu kurz
A3921035	Dauer der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu kurz (3 Monate)
A3921040	Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie; Studiendauer zu gering
A3921045 (ORAL SOLO)	Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie, Dauer der Komparator-Therapie (Placebo) zu kurz
A3921046 (ORAL SYNC)	Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie, Dauer der Komparator-Therapie (Placebo) zu kurz

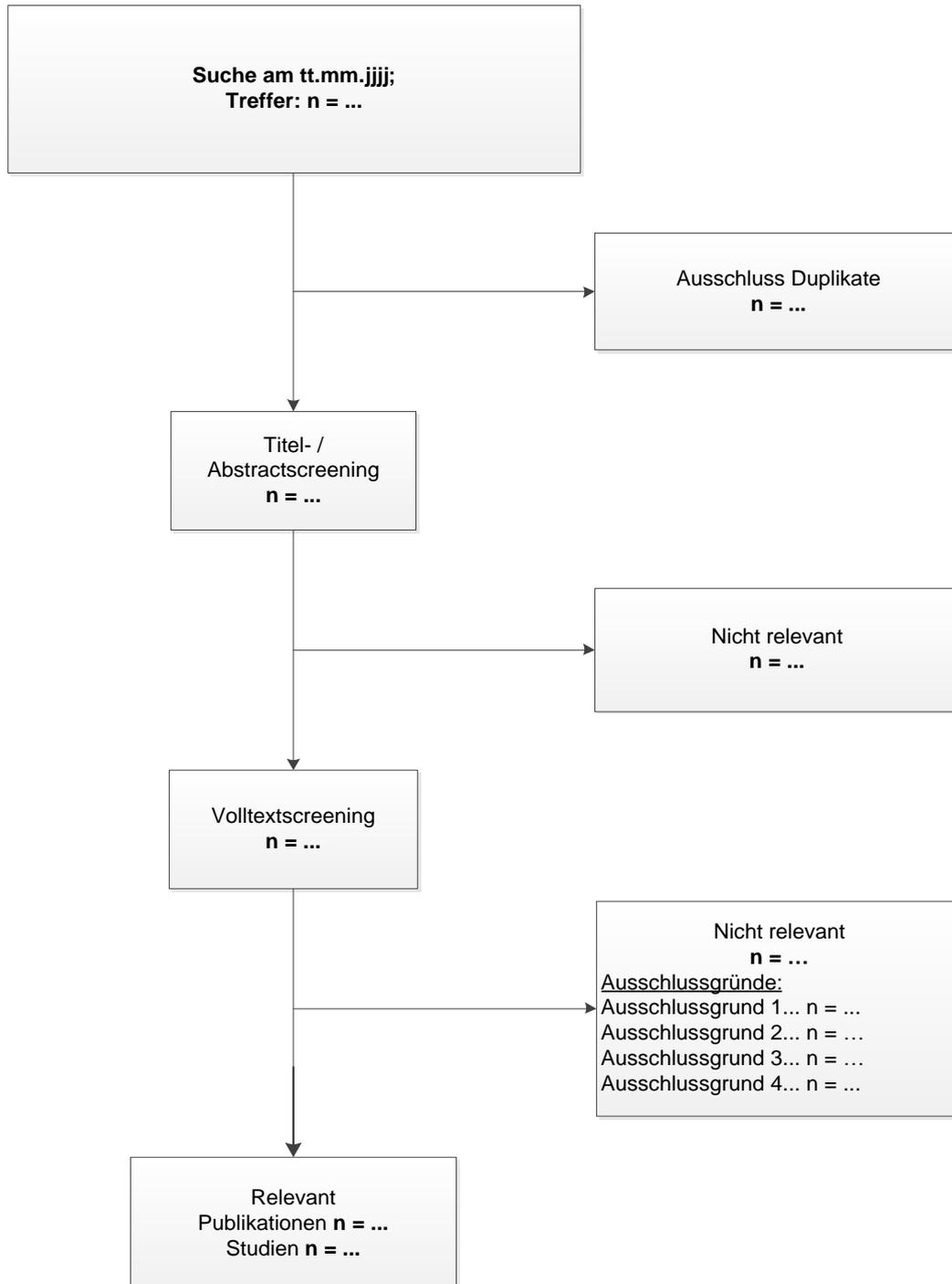
#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*



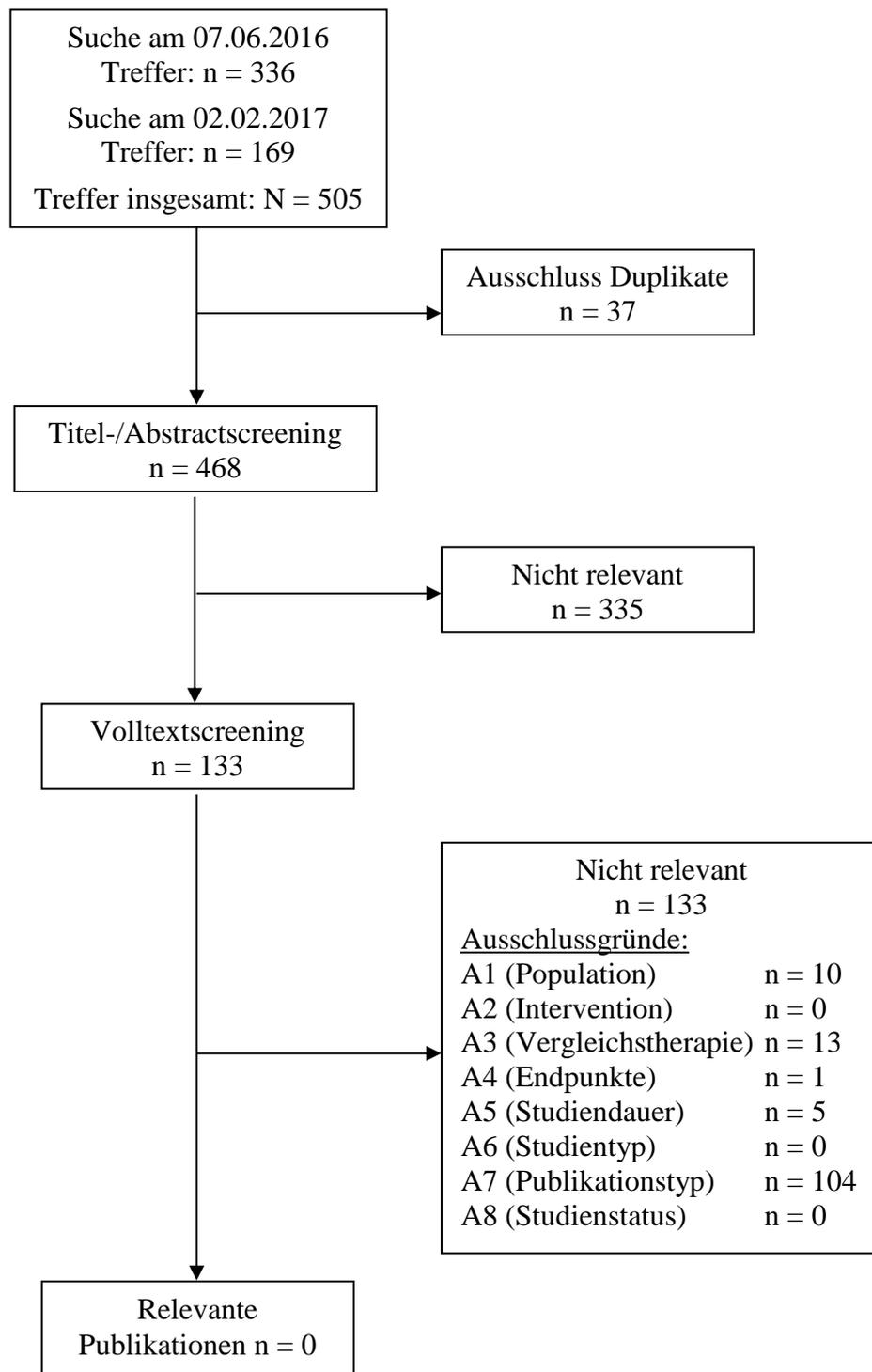


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern wurde am 07.06.2016 durchgeführt und am 02.02.2017 aktualisiert. Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 0 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> ( <b>Zahl der randomisierten Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid  + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid  + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn  Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Es wurde keine RCT eingeschlossen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde keine RCT eingeschlossen.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-14: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht relevant, da keine RCT eingeschlossen wurde.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-16: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht relevant, da keine RCT eingeschlossen wurde.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht relevant, da keine RCT eingeschlossen wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht relevant, da keine RCT eingeschlossen wurde.

#### **4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Es wurde keine RCT eingeschlossen.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-21: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es wurden keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen****4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es wurden keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Es wurden keine weiteren Unterlagen zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Es konnte keine relevante Evidenz für dieses Modul 4B dargestellt werden.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf*

*den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Es liegt keine Evidenz für eine Bewertung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B vor. Daher ist kein Zusatznutzen belegt.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Anwendungsgebiet B – Population e)-Mono	Kein Zusatznutzen belegt
Anwendungsgebiet B – Population e)-Kombi	Kein Zusatznutzen belegt

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Es wurde kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt da keine Daten mit ausreichender, als patientenrelevant eingestufte Therapiedauer unter einem möglichen „Brückenkomparator“ (es kommt aufgrund der bekannten Tofacitinib-Studien nur Placebo dafür in Betracht) vorliegen. Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche hingegen wurden als nicht zielführend für die Nutzenbewertung eingestuft und daher ebenfalls nicht durchgeführt.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Es wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen eingeschlossen.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet B sind dem pharmazeutischen Unternehmer keine Studien bekannt, und es wurden auch durch die systematische Literaturrecherche keine

solchen identifiziert. Aus diesem Grund können zum aktuellen Zeitpunkt keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Es wurden keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dargestellt.

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Es wurden keine Studien in die Bewertung des Zusatznutzens für Anwendungsgebiet B dargestellt.

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-088 - Wirkstoff: Tofacitinib. 2016.
2. EMA. EPAR: XELJANZ, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2017.
3. Wong, SS, Wilczynski, NL, Haynes, RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
4. Fransen, J, van Riel, PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S93-9.
5. van Gestel, AM, Prevoo, ML, van 't Hof, MA, van Rijswijk, MH, van de Putte, LB, van Riel, PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34-40.
6. 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.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products 4 other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis - Draft. 2015.
8. Singh, JA, Christensen, R, Wells, GA, Suarez-Almazor, ME, Buchbinder, R, Lopez-Olivo, MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD007848.
9. 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 (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016(5).
10. Aletaha, D, Smolen, J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100-8.
11. Cuomo, G, Molinaro, G, La Montagna, G, Migliaresi, S, Valentini, G. [A comparison between the Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Disease Activity Score (DAS28) as measure of response to treatment in patients undergoing different therapeutic regimens]. *Reumatismo.* 2006;58(1):22-5.
12. Smolen, JS, Breedveld, FC, Schiff, MH, Kalden, JR, Emery, P, Eberl, G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):244-57.
13. Aletaha, D, Nell, VP, Stamm, T, Uffmann, M, Pflugbeil, S, Machold, K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796-806.
14. Linde, L, SØRensen, JAN, ØStergaard, M, HØRsløv-Petersen, KIM, Hetland, ML. Health-Related Quality of Life: Validity, Reliability, and Responsiveness of SF-36, EQ-15D,

EQ-5D, RAQoL, and HAQ in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(8):1528.

15. Egsmose, EL, Madsen, OR. Interplay between patient global assessment, pain, and fatigue and influence of other clinical disease activity measures in patients with active rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2015;34(7):1187-94.
16. McHorney, CA, Ware, JE, Jr., Raczek, AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31(3):247-63.
17. Kosinski, M, Zhao, SZ, Dedhiya, S, Osterhaus, JT, Ware, JE. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(7):1478-87.
18. Talamo, J, Frater, A, Gallivan, S, Young, A. Use of the short form 36 (SF36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1997;36(4):463-9.
19. Lubeck, DP. Patient-reported outcomes and their role in the assessment of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(2 Suppl 1):27-38.
20. 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.
21. Cella, D, Yount, S, Sorensen, M, Chartash, E, Sengupta, N, Grober, J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(5):811-9.
22. Bruce, B, Fries, JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:20.
23. van Groen, MM, ten Klooster, PM, Taal, E, van de Laar, MA, Glas, CA. Application of the health assessment questionnaire disability index to various rheumatic diseases. *Qual Life Res*. 2010;19(9):1255-63.
24. Fries, JF, Spitz, P, Kraines, RG, Holman, HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-45.
25. Fries, JF, Spitz, PW, Young, DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol*. 1982;9(5):789-93.
26. Ramey, DR, Raynauld, JP, Fries, JF. The health assessment questionnaire 1992: status and review. *Arthritis Care Res*. 1992;5(3):119-29.
27. 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.
28. Lerner, D, Amick, BC, 3rd, Rogers, WH, Malspeis, S, Bungay, K, Cynn, D. The Work Limitations Questionnaire. *Med Care*. 2001;39(1):72-85.
29. Walker, N, Michaud, K, Wolfe, F. Work limitations among working persons with rheumatoid arthritis: results, reliability, and validity of the work limitations questionnaire in 836 patients. *J Rheumatol*. 2005;32(6):1006-12.
30. Roy, JS, MacDermid, JC, Amick, BC, 3rd, Shannon, HS, McMurtry, R, Roth, JH, et al. Validity and responsiveness of presenteeism scales in chronic work-related upper-extremity disorders. *Phys Ther*. 2011;91(2):254-66.
31. Detert, J, Dziurla, R, Hoff, P, Gaber, T, Klaus, P, Bastian, H, et al. Effects of treatment with etanercept versus methotrexate on sleep quality, fatigue and selected immune parameters in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):848-56.

32. Cappuccio, FP, D'Elia, L, Strazzullo, P, Miller, MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2010;33(5):585-92.
33. Stewart, AL, Hays, RD, Wells, KB, Rogers, WH, Spritzer, KL, Greenfield, S. Long-term functioning and well-being outcomes associated with physical activity and exercise in patients with chronic conditions in the Medical Outcomes Study. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(7):719-30.
34. Wells, G, Li, T, Tugwell, P. Investigation into the impact of abatacept on sleep quality in patients with rheumatoid arthritis, and the validity of the MOS-Sleep questionnaire Sleep Disturbance Scale. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1768-73.
35. Pope, J, Bingham, CO, 3rd, Fleischmann, RM, Dougados, M, Massarotti, EM, Wollenhaupt, J, et al. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis and correlation with clinical measures of disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:343.
36. Wells, G, Li, T, Maxwell, L, MacLean, R, Tugwell, P. Determining the minimal clinically important differences in activity, fatigue, and sleep quality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(2):280-9.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015 2015 [cited 2016 May 06]. Available from: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Alert EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	07.06.2016	
<b>Zeitsegment</b>	keine zeitliche Einschränkung: ab 2008 (EMBASE Alert) bzw. 1974 (EMBASE)	
<b>Suchfilter</b>	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EA08; EM74	27910389
2	RHEUMATOID, ? ARTHRITIS.	176480
3	CT D RHEUMATOID ARTHRITIS	161828
4	2 OR 3	178447
5	CT=TOFACITINIB	1593
6	TOFACITINIB OR TASOCITINIB	1460
7	CP-690550 OR CP690550 OR CP 690550 OR CP-690,550 OR CP690,550 OR CP 690,550 OR CP 690 550 OR CP-690 550 OR CP690 550	527
8	5 OR 6 OR 7	1707
9	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	1085924
10	PLACEBO?	372707
11	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	169084
12	9 OR 10 OR 11	1313478
13	4 AND 8 AND 12	399
14	check duplicates: unique in s=13; state=update	299

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Alert EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2017 (Update-Recherche)	
<b>Zeitsegment</b>	04.06.2016 bis 02.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(rheumatoid NEAR/5 arthritis)	201064
2	(EMB.EXACT.EXPLODE("rheumatoid arthritis"))	190200
3	S1 OR S2	203319
4	EMB.EXACT.EXPLODE("tofacitinib")	1707
5	(tofacitinib OR tasocitinib)	1804
6	("CP-690550" OR CP690550 OR "CP 690550" OR "CP-690,550" OR "CP690,550" OR "CP 690 550" OR "CP-690 550" OR "CP690 550")	537
7	S4 OR S4 OR S6	2030
8	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1160039
9	pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	178380
10	placebo*	392710
11	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	328702
12	S8 OR S9 OR S10 OR S11	1401090
13	(S3 AND S7 AND S12) and (pd(20160604-20170202))	54

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	07.06.2016	
<b>Zeitsegment</b>	keine zeitliche Einschränkung: ab 1960	
<b>Suchfilter</b>	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	ME60	26111876
2	RHEUMATOID, ? ARTHRITIS.	115322
3	CT D ARTHRITIS, RHEUMATOID	98850
4	2 OR 3	126430
5	CT=TOFACITINIB	0
6	TOFACITINIB OR TASOCITINIB	432
7	CP-690550 OR CP690550 OR CP 690550 OR CP-690,550 OR CP690,550 OR CP 690,550 OR CP 690 550 OR CP-690 550 OR CP690 550	100
8	5 OR 6 OR 7	453
9	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	412461
10	RANDOMIZED OR RANDOMISED	672930
11	PLACEBO	176591
12	9 OR 10 OR 11	723852
13	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	4218003
14	12 NOT 13	690639
15	4 AND 8 AND 14	59
16	check duplicates: unique in s=15; state=update	37

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2017 (Update-Recherche)	
<b>Zeitsegment</b>	04.06.2016 bis 02.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(rheumatoid NEAR/5 arthritis)	118483
2	(MESH.EXACT.EXPLODE("Arthritis, Rheumatoid"))	100806
3	S1 OR S2	129839
4	tofacitinib OR tasocitinib	545
5	"CP-690550" OR CP690550 OR "CP 690550" OR "CP-690,550" OR "CP690,550" OR "CP 690 550" OR "CP-690 550" OR "CP690 550"	106
6	S4 OR S5	568
7	DTYPE("randomized controlled trial")	427660
8	randomized OR randomised	706062
9	placebo	196847
10	S7 OR S8 OR S9	768999
11	MESH.EXACT.EXPLODE("ANIMALS") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4293502
12	S10 NOT S11	733988
13	(S3 AND S6 AND S12) and (pd(20160604-20170202))	24

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	keine zeitliche Einschränkung: ab 1993	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	TOFACITINIB or TASOCITINIB:ti,ab,kw in Trials (word variations have been searched)	174
2	"CP-690550" or CP690550 or "CP 690550" or "CP-690,550" or "CP690,550" or "CP 690,550" or "CP 690 550" or "CP-690 550" or "CP690 550": ti,ab,kw in Trials (word variations have been searched)	50
3	1 OR 2	181
4	rheumatoid near arthritis:ti,ab,kw in Trials (word variations have been searched)	7778
5	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	4606
6	4 OR 5 in Trials	7937
7	3 AND 6 in Trials	91

#### **Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

#### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Advanced Search rheumatoid arthritis [condition]   TOFACITINIB OR TASOCITINIB OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550 [intervention]
<b>Treffer</b>	43

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	TOFACITINIB OR TASOCITINIB OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550
<b>Treffer</b>	40

<b>Studienregister</b>	WHO – ICTRP-Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Basic Search: TOFACITINIB OR TASOCITINIB OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550
<b>Treffer</b>	125

<b>Studienregister</b>	PharmnetBund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Tofacitinib [Active substance] OR Tasocitinib [Active substance] OR CP-690,550 [Active substance] OR CP-690550 [Active substance] OR CP690550 [Active substance] OR CP-690,550 [Textfelder] OR CP-690550 [Textfelder] OR CP690550 [Textfelder]
<b>Treffer</b>	29

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Publikation	Ausschlusskriterium
1	Corrections: Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis NEJM. 2013;369(3):293.	A7
2	Ahadieh, S, Checchio, T, Tensfeldt, T, French, J, Geier, J, Riese, R, et al. Meta-analysis of malignancies, serious infections, and serious adverse events with tofacitinib or biologic treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2013;40(1):93-4.	A7
3	Al-Maini, M, Li, ZG, Liu, Y, Al Emadi, S, Zwillich, SH, Bradley, JD, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: Summary of five Phase 3 studies. International journal of rheumatic diseases. 2012;15:67.	A7
4	Alten, R, Strand, V, Fleischmann, R, Koncz, T, Zwillich, S, Bradley, J, et al. Effects of tofacitinib monotherapy versus methotrexate on patient-reported outcomes in the 2-year phase 3 oral start trial in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73.	A1
5	An, Y, Li, Z, Wu, Q, Kwok, K, Wang, L. Efficacy and safety of tofacitinib in chinese patients with active rheumatoid arthritis: Subgroup analysis from a phase 3 study of tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2015;74:1071.	A7
6	Berhan, A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. BMC musculoskeletal disorders. 2013;14:332.	A7
7	Bird, P, Bensen, W, El-Zorkany, B, Kaine, J, Manapat-Reyes, BH, Pascual-Ramos, V, et al. Comprehensive summary of the efficacy and safety of tofacitinib 5mg twice daily in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis Rheumatol. 2014;66:197-8.	A7
8	Boyce, EG, Vyas, D, Rogan, EL, Valle-Oseguera, CS, O'Dell, KM. Impact of tofacitinib on patient outcomes in rheumatoid arthritis - review of clinical studies. Patient related outcome measures. 2016;7:1-12.	A7
9	Buckley, F, Best, JH, Dejonckheere, F, Finckh, A, Huizinga, T, Jansen, JP, et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to traditional DMARDs-a network meta-analysis. Value in Health. 2014;17(3):41-2.	A7

10	Buckley, F, Finckh, A, Huizinga, TW, 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. Journal of managed care & specialty pharmacy. 2015;21(5):409-23.	A7
11	Buckley, F, Finckh, A, Huizinga, TWJ, Dejonckheere, F, Jansen, JP. Comparative efficacy of novel disease-modifying antirheumatic drugs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to traditional disease-modifying antirheumatic drugs: A network meta-analysis. Arthritis Rheum. 2013;65:201-2.	A7
12	Buckley, F, Finckh, A, Huizinga, TWJ, Dejonckheere, F, Jansen, JP. Comparative efficacy of novel diseasemodifying antirheumatic drugs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to traditional dmards: A network metaanalysis. Rheumatology (United Kingdom). 2014;53:88-9.	A7
13	Burmester, G, Blanco, R, Rubbert-Roth, A, Hendriks, T, Kwok, K, Bradley, J, et al. Short-and long-term efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to TNF inhibitors: Analyses of pooled phase 2, phase 3, and long-term extension studies. Arthritis Rheum. 2012;64(12):4172.	A7
14	Burmester, G, Charles-Schoemann, C, Isaacs, J, Hendriks, T, Kwok, K, Zwillich, SH, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor: Safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2013;72.	A7
15	Burmester, GR, Blanco, R, Charles-Schoeman, C, Wollenhaupt, J, Zerbini, C, Benda, B, 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 (London, England). 2013;381(9865):451-60.	A3
16	Burmester, GR, Blanco, R, Charles-Schoeman, C, Wollenhaupt, J, Zerbini, CAF, Benda, B, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor, in combination with methotrexate, in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor-inhibitors: A 6-month phase 3 study. Arthritis Rheum. 2011;63(10 SUPPL. 1).	A7
17	Burmester, GR, Van Der Heijde, D, Strand, V, Zerbini, CAF, Connell, CA, Mebus, CA, et al. Effects of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis receiving stable-dose methotrexate: Results of two phase 3 studies. Arthritis Rheum. 2012;64:549.	A7
18	Chang, S, Sawyer, L, Dejonckheere, F. Indirect comparison of tocilizumab and tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66:1093.	A7
19	Charles-Schoeman, C, Burmester, G, Nash, P, Zerbini, CA, Soma, K, Kwok, K, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2015.	A7
20	Charles-Schoeman, C, Burmester, G, Nash, P, Zerbini, CAF, Anway, S, Kwok, K, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to nonbiologic DMARD or biologic DMARD. Arthritis Rheumatol. 2014;66:212-3.	A7
21	Charles-Schoeman, C, Burmester, GR, Koenig, A, Maurey, J, Naik, S, Bourret, J, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis that had inadequate response to non-biologic DMARDs or one or more biologic DMARDs including tumor necrosis inhibitors: Pooled analysis from Phase 2 and 3 studies. Pharmacotherapy. 2014;34(10):225.	A7

22	Charles-Schoeman, C, Wicker, P, Gonzalez-Gay, MA, Wood, SP, Boy, MG, Geier, J, et al. Cardiovascular safety findings in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib, a novel, oral janus kinase inhibitor. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013;65:191.	A7
23	Charles-Schoeman, C, Wicker, P, Sechtem, U, Gonzalez-Gay, MA, Wood, S, Boy, M, et al. Cardiovascular safety findings in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib (CP-690,550), a novel, oral jak inhibitor. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013;71.	A7
24	Cohen, S, Krishnaswami, S, Benda, B, Riese, R, Boy, MG, Gruben, D, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor: Analyses of efficacy and safety of 10 versus 5mg twice daily in a pooled phase 3 and long-term extension rheumatoid arthritis population. <i>Arthritis Rheum.</i> 2012;64:1048-9.	A7
25	Cohen, S, Radominski, SC, Asavatanabodee, P, Wood, SP, Soma, K, Nduaka, CI, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: Analysis of infections and all-cause mortality across Phase 3 and long-term extension studies in patients with rheumatoid arthritis. <i>International journal of rheumatic diseases.</i> 2012;15:68.	A7
26	Cohen, S, Tanaka, Y, Mariette, X, Curtis, J, Kwok, K, Lee, E, et al. Integrated safety analysis of tofacitinib in RA clinical trials with a cumulative exposure of 12,664 patient-years. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014;73.	A7
27	Cohen, S, Tanaka, Y, Marriette, X, Curtis, JR, Kwok, K, Lee, EB, et al. Integrated safety analysis of tofacitinib in rheumatoid arthritis clinical trials with a cumulative exposure of 12,664 patient-years. <i>Pharmacotherapy.</i> 2014;34(10):226.	A7
28	Cohen, SB, Fleischmann, RM, Kremer, JM, Koenig, A, Kwok, K, Wang, L, et al. Efficacy and safety analyses of tofacitinib from pooled phase 2, phase 3 and long-term extension rheumatoid arthritis studies: Us compared with non-us populations. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013;65:192-3.	A7
29	Cohen, SB, Koenig, A, Wang, L, Kwok, K, Mebus, CA, Riese, R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in US and non-US rheumatoid arthritis patients: pooled analyses of phase II and III. <i>Clinical and experimental rheumatology.</i> 2016;34(1):32-6.	A7
30	Cohen, SS, Radominski, SC, Asavatanabodee, P, Wood, SP, Soma, K, Nduaka, CI, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor: Analysis of infections and all-cause mortality across phase 3 and long-term extension studies in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2011;63(10).	A7
31	Coombs, JH, Bloom, BJ, Breedveld, FC, Fletcher, MP, Gruben, D, Kremer, JM, et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010;69(2):413-6.	A7
32	Curtis, JR, Lee, EB, Kaplan, IV, Kwok, K, Geier, J, Benda, B, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016;75(5):831-41.	A7
33	Curtis, JR, Schulze-Koops, H, Takiya, L, Mebus, C, Terri, K, Biswas, P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. <i>Pharmacotherapy.</i> 2014;34(10):225.	A7
34	Curtis, JR, Schulze-Koops, H, Takiya, L, Mebus, CA, Terry, K, Chew, R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013;65:994-5.	A7
35	Cutolo, M. The kinase inhibitor tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: latest findings and clinical potential. <i>Therapeutic advances in musculoskeletal disease.</i> 2013;5(1):3-11.	A7
36	Dikranian, A, Soma, K, Riese, R, Gruben, D, Jones, TV. Tolerability and non-serious adverse events in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib as monotherapy or in combination therapy. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013;65:192.	A7

37	Fleischmann, R, Cutolo, M, Genovese, MC, Lee, EB, Kanik, KS, Sadis, S, 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. <i>Arthritis Rheum.</i> 2012;64(3):617-29.	A5
38	Fleischmann, R, Kremer, J, Cush, J, Schulze-Koops, H, Connell, CA, Bradley, JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. <i>NEJM.</i> 2012;367(6):495-507.	A3
39	Fleischmann, R, Mease, PJ, Schwartzman, S, Hwang, LJ, Patel, A, Soma, K, et al. Effect of methotrexate dose on the efficacy of tofacitinib: Treatment outcomes from a phase 3 clinical trial of patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015;67.	A7
40	Fleischmann, R, Strand, V, Wilkinson, B, Kwok, K, Bananis, E. Relationship between different clinical measurements and patient-reported outcomes: Results from a phase 3 study of tofacitinib or methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015;74:259-60.	A1
41	Fleischmann, R, Strand, V, Wilkinson, B, Kwok, K, Bananis, E. Relationship between clinical and patient-reported outcomes in a phase 3 trial of tofacitinib or MTX in MTX-naïve patients with rheumatoid arthritis. <i>RMD open.</i> 2016;2(1):000232.	A1
42	Fleischmann, R, Strand, V, Wilkinson, B, Kwok, K, Bananis, E, Fleischmann, R, et al. Relationship between different clinical measurements and patient-reported outcomes. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014;66:1086.	A1
43	Fleischmann, RM, Genovese, MC, Gruben, D, Kanik, KS, Wallenstein, GV, Wilkinson, B, et al. Safety and efficacy after 24 week (Wk) dosing of the oral JAK Inhibitor CP-690,550 (CP) as monotherapy in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA). <i>Arthritis Rheum.</i> 2009;60:1924.	A7
44	Fleischmann, RM, Krishnaswami, S, Gruben, D, Zwillich, SH, Mebus, C, Bradley, JD. Improvements in disease activity score by baseline status: Pooled analysis of five phase 3 studies with tofacitinib (CP-690,550) in patients with active rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013;71.	A7
45	Fleischmann, RM, Lee, EB, Hall, S, Wilkinson, BE, Bradley, JD, Gruben, D, et al. Tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis: Radiographic, clinical and functional comparison. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013;65(12):3323.	A1
46	Gaujoux-Viala, C, Nam, J, Ramiro, S, Landewé, R, Buch, MH, Smolen, JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014;73(3):510-5.	A7
47	Haraoui, B, Fallon, L, Riese, R, Kwok, K, Valdez, H. Tofacitinib, an oral Janus Kinase inhibitor: Effects of baseline glucocorticoid use on selected infections in pooled phase 3 and longterm extension rheumatoid arthritis study populations. <i>Journal of Rheumatology.</i> 2013;40(6):961.	A7
48	Hazlewood, GS, Barnabe, C, Tomlinson, G, Marshall, D, Devoe, D, Bombardier, C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ (Clinical research ed).</i> 2016;353:1777.	A7

49	Hazlewood, GS, Barnabe, C, Tomlinson, GA, Marshall, D, Devoe, D, Bombardier, C, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic DMARDs for rheumatoid arthritis: A cochrane systematic review and network meta-analysis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015;67.	A7
50	He, Y, Wong, A, Chan, E, Lau, W, Man, K, Chui, C, et al. Safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. <i>Drug Safety.</i> 2013;36(9):852-3.	A7
51	He, Y, Wong, AY, Chan, EW, Lau, WC, Man, KK, Chui, CS, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC musculoskeletal disorders.</i> 2013;14:298.	A7
52	Ingham, MP, Song, P, Cartier, S, Lawson-Remer, K, Murray, E. Assessing janus kinase inhibitor's place in therapy in established rheumatoid arthritis patients-from a simplified indirect comparison versus tumor necrosis factor inhibitors to a bayesian probability of response-the value of transparency. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013;65:607-8.	A7
53	Kaur, K, Kalra, S, Kaushal, S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. <i>Clinical therapeutics.</i> 2014;36(7):1074-86.	A7
54	Kawalec, P, Mikrut, A, Wisniewska, N, Pilc, A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. <i>Clinical rheumatology.</i> 2013;32(10):1415-24.	A7
55	Keystone, E, Fleischmann, R, Van Vollenhoven, R, Kremer, J, Gruben, D, Bradley, J, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor: Post-hoc analyses of efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy in a phase 3 rheumatoid arthritis population. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013;72.	A7
56	Kivitz, AJ, Haraoui, B, Kaine, J, Castellano, V, Bananis, E, Connell, CA, et al. A safety analysis of Tofacitinib 5mg twice daily administered as monotherapy or in combination with background conventional synthetic DMARDs in a phase 3 rheumatoid arthritis population. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015;67.	A7
57	Kremer, J, Cohen, S, Wilkinson, B, Gruben, D, Wallenstein, GV, Kanik, KS, et al. Safety and efficacy after 24 week (Wk) dosing of the oral JAK inhibitor CP-690,550 (CP) in combination with methotrexate (MTX) in patients (PTS) with active rheumatoid arthritis (RA). <i>Arthritis Rheum.</i> 2009;60:1925.	A7
58	Kremer, J, Li, ZG, Hall, S, Fleischmann, R, Genovese, M, Martin-Mola, E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2013;159(4):253-61.	A3
59	Kremer, J, Zerbini, C, Lee, EB, Gruben, D, Krishnaswami, S, Zwillich, SH, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: Analyses of efficacy endpoints by subgroups in a pooled Phase 2 and 3 rheumatoid arthritis study population. <i>International journal of rheumatic diseases.</i> 2012;15:67-8.	A7
60	Kremer, J, Zerbini, C, Lee, EB, Gruben, D, Krishnaswami, S, Zwillich, SH, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor: Analyses of efficacy endpoints by subgroups in a pooled phase 2 and 3 rheumatoid arthritis study population. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013;71.	A7
61	Kremer, JM, Bloom, BJ, Breedveld, FC, Coombs, JH, Fletcher, MP, Gruben, D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. <i>Arthritis Rheum.</i> 2009;60(7):1895-905.	A5
62	Kremer, JM, Cohen, S, Wilkinson, BE, Connell, CA, French, JL, Gomez-Reino, J, 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. <i>Arthritis Rheum.</i> 2012;64(4):970-81.	A3

63	Lee, YH, Bae, SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. International journal of rheumatic diseases. 2015.	A7
64	Lee, YH, Bae, SC, Song, GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, with or without methotrexate, in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology international. 2015;35(12):1965-74.	A7
65	Lopez-Olivo, MA, Suarez-Almazor, ME, Bavineni, M. Tofacitinib for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2013;65:625.	A7
66	Mariette, X, Curtis, JR, Lee, EB, Benda, B, Kaplan, I, Soma, K, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor: Analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical program. Arthritis Rheum. 2013;65:340.	A7
67	Mariette, X, Curtis, JR, Lee, EB, Riese, R, Kaplan, I, Chew, R, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor: Analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical programme. Ann Rheum Dis. 2013;71.	A7
68	Romero, ACG, Donath, E, Osorno, H, Kumar, S. An indirect comparisons analysis between biologic disease modifiers in the treatment of rheumatoid arthritis to evaluate for efficacy and safety. Arthritis Rheum. 2013;65:203.	A7
69	Salgado, E, Gomez-Reino, JJ. The JAK inhibitor tofacitinib for active rheumatoid arthritis: Results from Phase III trials. International Journal of Clinical Rheumatology. 2013;8(3):315-26.	A7
70	Salgado, E, Maneiro, JR, Carmona, L, Gomez-Reino, JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2014;73(5):871-82.	A7
71	Schulze-Koops, H, Rubbert-Roth, A, Behmer, O, Kerkmann, U, Kwok, K, Burkhardt, H. Tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor: Pooled phase 3 analysis in a German rheumatoid arthritis study population. Zeitschrift fur Rheumatologie. 2012;71:90.	A7
72	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. 2016;2016(5).	A7
73	Song, GG, Bae, SC, Lee, YH. Efficacy and safety of tofacitinib for active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate or disease-modifying antirheumatic drugs: a meta-analysis of randomized controlled trials. The Korean journal of internal medicine. 2014;29(5):656-63.	A7
74	Strand, V, Ahadiet, S, French, J, Geier, J, Krishnaswami, S, Menon, S, et al. Meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biological treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Pharmacotherapy. 2014;34(10):224.	A7
75	Strand, V, Ahadiet, S, French, J, Geier, J, Krishnaswami, S, Menon, S, et al. Meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biological treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Rheumatol. 2014;66:195-6.	A7
76	Strand, V, Ahadiet, S, French, J, Geier, J, Krishnaswami, S, Menon, S, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis research & therapy. 2015;17(1):362.	A7
77	Strand, V, Alten, RE, Nduaka, CI, Riese, R, Gruben, D, Zwillich, SH, et al. Improvements in physical function correlate with improvements in health related quality of life: Reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib: Results from 3 randomized phase 3 trials. Arthritis Rheum. 2013;65:993-	A7

	4.	
78	Strand, V, Burmester, GR, Zerbini, CA, Mebus, CA, Zwillich, SH, Gruben, D, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. <i>Arthritis care &amp; research</i> . 2015;67(4):475-83.	A7
79	Strand, V, Dikranian, A, Beal, J, Kwok, K, Krishnaswami, S, Wood, S, et al. Analysis of early neutropenia, clinical response, and serious infection events in patients receiving tofacitinib for rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2014;66:1086-7.	A7
80	Strand, V, Fleischmann, R, Alten, RE, Koncz, T, Zwillich, SH, Bradley, JD, et al. Oral start: Effects of the oral JAK inhibitor tofacitinib monotherapy versus methotrexate on patient-reported outcomes in the phase 3 oral start trial of active rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013;72.	A1
81	Strand, V, Kremer, J, Wallenstein, G, Kanik, KS, Connell, C, Gruben, D, et al. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. <i>Arthritis research &amp; therapy</i> . 2015;17:307.	A7
82	Strand, V, Kremer, JM, Li, ZG, Hall, S, Fleischmann, RM, Genovese, MC, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: Phase 3 study patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs. <i>Arthritis Rheum</i> . 2011;63(10 SUPPL. 1).	A7
83	Strand, V, Van Der Heijde, D, Landewe, R, Lee, EB, Wilkinson, B, Zwillich, SH, et al. Remission at 3 or 6 months and radiographic non-progression at 12 months in methotrexate-naïve rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib or methotrexate: A post-HOC analysis of the oral start trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2013;65:842-3.	A1
84	Strand, V, Van Der Heijde, D, Zerbini, CAF, Connell, CA, Gruben, D, Riese, R, et al. Oral scan: Effects of the oral JAK inhibitor tofacitinib in combination with methotrexate on patient reported outcomes in a 24-month phase 3 trial of active rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2013;65:996-7.	A7
85	Strand, V, van Vollenhoven, RF, Lee, EB, Fleischmann, R, Zwillich, SH, Gruben, D, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> . 2016;55(6):1031-41.	A7
86	Takeuchi, T, Tanaka, Y, Yamanaka, H, Suzuki, M, Nakamura, H, Yazawa, KK, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: A comparison between japanese and global populations over 12 weeks of dosing in phase 2b studies. <i>Arthritis Rheum</i> . 2011;63(10 SUPPL. 1).	A7
87	Tanaka, Y, Suzuki, M, Nakamura, H, Toyozumi, S, Zwillich, SH. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. <i>Arthritis care &amp; research</i> . 2011;63(8):1150-8.	A3
88	Tanaka, Y, Takeuchi, T, Yamanaka, H, Hirose, T, Toyozumi, S, Zwillich, S, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor: Analysis of malignancies in japanese patients across the rheumatoid arthritis clinical programme. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2014;73.	A7
89	Tanaka, Y, Takeuchi, T, Yamanaka, H, Nakamura, H, Toyozumi, S, Zwillich, S. Efficacy and Safety of Tofacitinib as Monotherapy in Japanese Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A 12-Week, Randomized, Phase 2 Study. <i>Modern Rheumatology / the Japan Rheumatism Association</i> . 2014:1-25.	A7

90	Tanaka, Y, Takeuchi, T, Yamanaka, H, Nakamura, H, Toyozumi, S, Zwillich, S. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: A 12-week, randomized, phase 2 study. <i>Modern Rheumatology</i> . 2015;25(4):514-21.	A3
91	Tanaka, Y, Takeuchi, T, Yamanaka, H, Sugiyama, N, Yoshinaga, T, Togo, K, et al. Malignancy data in tofacitinib-treated Japanese patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2015;67.	A7
92	Tanaka, Y, Takeuchi, T, Yamanaka, H, Suzuki, M, Nakamura, H, Toyozumi, S, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor, as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: A 12-week phase 2b study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2011;63(10 SUPPL. 1).	A7
93	Tarp, S, Furst, DE, Luta, G, Boers, M, Tarp, U, Asmussen, KH, et al. Risk of serious adverse effects associated with different biological and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015;74:176-7.	A7
94	van der Heijde, D, Tanaka, Y, Fleischmann, R, Keystone, E, Kremer, J, Zerbini, C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2013;65(3):559-70.	A3
95	Van Der Heijde, D, Tanaka, Y, Fleischmann, R, Keystone, EC, Kremer, JM, Zerbini, CAF, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor, in combination with methotrexate reduced the progression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis: A 24-month phase 3 study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2011;63(10 SUPPL. 1).	A7
96	Van Der Heijde, D, Tanaka, Y, Fleischmann, RM, Keystone, E, Kremer, JM, Zerbini, C, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in combination with methotrexate reduced the progression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis: Year 2 efficacy and safety results from a 24-month phase 3 study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2012;64:546-7.	A7
97	Van Vollenhoven, RF, Fleischmann, RM, Cohen, SB, Lee, EB, Meijide, G, Wagner, S, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor, or adalimumab versus placebo in patients with rheumatoid arthritis on background methotrexate: A phase 3 study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2011;63(10 SUPPL. 1).	A7
98	Van Vollenhoven, RF, Krishnaswami, S, Benda, B, Gruben, D, Wilkinson, B, Mebus, CA, et al. Tofacitinib and adalimumab achieve similar rates of low disease activity in rheumatoid arthritis-lack of improvement in disease activity score by 3 months predicts low likelihood of low disease activity at 1 year. <i>Arthritis Rheum</i> . 2012;64:556.	A7
99	Van Vollenhoven, RF, Wallenstein, G, Lee, EB, Fleischmann, R, Zwillich, SH, Gruben, D, et al. Effects of tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor, or adalimumab on patient reported outcomes in a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013;71.	A7
100	Vieira, MC, Wallenstein, G, Bradley, J, Gruben, D, Koncz, T, Zwillich, SH, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors-a network meta-analysis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013;72.	A7
101	Vieira, MC, Wallenstein, GV, Bradley, JD, Gruben, D, Koncz, T, Zwillich, SH, et al. Tofacitinib versus biologic treatments with and without methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to traditional disease modifying anti-rheumatic drugs-a network meta-analysis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013;71.	A7

102	Wallenstein, GV, Cohen, S, Cutolo, M, Gruben, D, Kanik, KS, Kremer, JM, et al. Effects of the oral JAK inhibitor CP-690,550 (CP) On pain, physical functioning (PF), fatigue, and health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA). <i>Arthritis Rheum.</i> 2009;60:418.	A7
103	Wallenstein, GV, Kanik, KS, Wilkinson, B, Cohen, S, Cutolo, M, Fleishmann, R, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. <i>Clinical and experimental rheumatology.</i> 2016.	A7
104	Yamaoka, K, Kubo, S, Sonomoto, K, Hirata, S, Cavet, G, Bolce, R, et al. Correlation of a multi-biomarker disease activity (vectra DA) score with clinical disease activity and its components with radiographic progression in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. <i>Arthritis Rheum.</i> 2012;64:914-5.	A7
105	Zhang, X, Liang, F, Yin, X, Xiao, X, Shi, P, Wei, D, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. <i>Clinical rheumatology.</i> 2014;33(2):165-73.	A7
106	Bergman, MJ, Yazici, Y, Dikranian, A, Bourret, J, Zang, C, Mojcik, CF, et al. Evaluation of disease activity in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib by RAPID3: An analysis of data from 6 phase 3 studies. <i>Arthritis and Rheumatology.</i> 2016;68:1985-6.	A7
107	Bergrath, E, Wallenstein, G, Gerbert, R, Gruben, D, Makin, C. 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. <i>Annals of the rheumatic diseases.</i> 2016;75:726.	A4
108	Charles-Schoeman, C, Wicker, P, Gonzalez-Gay, MA, Boy, M, Zuckerman, A, Soma, K, et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. <i>Seminars in arthritis and rheumatism.</i> 2016;46(3):261-71.	A7
109	Chatzidionysiou, K, Emamikia, S, Nam, JL, Ramiro, S, Smolen, J, Van Der Heijde, D, et al. Efficacy and safety of conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs as well as glucocorticoids: A systematic literature review informing the 2016 update of the eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis and Rheumatology.</i> 2016;68:3434-7.	A7
110	Cohen, SB, Koenig, A, Wang, L, Kwok, K, Mebus, CA, Riese, RJ, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in US and non-US rheumatoid arthritis patients: Pooled analyses of phase II and III. <i>Clinical and experimental rheumatology.</i> 2016;34(1):32-6.	A7
111	Curtis, JR, Schulze-Koops, H, Takiya, L, Mebus, CA, Terry, KK, Biswas, P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. <i>Clinical and experimental rheumatology.</i> 2017. 0392-856X 0392-856X (ISSNLinking)	A7
112	Desai, RJ, Thaler, KJ, Mahlknecht, P, Gartlehner, G, McDonagh, MS, Mesgarpour, B, et al. Comparative Risk of Harm Associated With the Use of Targeted Immunomodulators: A Systematic Review. <i>Arthritis Care and Research.</i> 2016;68(8):1078-88.	A7
113	Fleischmann, R, Landew, R, J.S, S. Review of head-to-head study designs in rheumatoid arthritis. <i>Seminars in arthritis and rheumatism.</i> 2016;46(3):279-85.	A7
114	Hall, S, Nash, P, Rischmueller, M, Wiid, Z, Witcombe, D, Gruben, D, et al. Efficacy of tofacitinib in patients who are inadequate responders to disease-modifying antirheumatic drugs according to early versus late duration of rheumatoid arthritis: Post-hoc analysis of data from phase 3 trials. <i>Arthritis and Rheumatology.</i> 2016;68:1999-2001.	A3

115	Kivitz, A, Haraoui, B, Kaine, J, Castellano, V, Bananis, E, Connell, CA, et al. A safety analysis of tofacitinib 5 mg twice daily administered as monotherapy or in combination with background conventional synthetic DMARDs in a phase 3 rheumatoid arthritis population. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2016;75:247-8.	A7
116	Lee, YH, Bae, SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>International journal of rheumatic diseases</i> . 2016;19(11):1103-11.	A3
117	Lopez-Olivo, MA, Matusевич, A, Suarez-Almazor, M. Therapy in patients with rheumatoid arthritis (RA) with inadequate response to tumor necrosis factor alpha inhibitors (TNFi): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). <i>Arthritis and Rheumatology</i> . 2016;68:809-11.	A7
118	Park, SK, Lee, MY, Jang, EJ, Kim, HL, Ha, DM, Lee, EK. A comparison of discontinuation rates of tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. <i>Clinical and experimental rheumatology</i> . 2017. 0392-856X 0392-856X (ISSNLinking)	A7
119	Radominski, SoC, Cardiel, MH, Citera, G, Goecke, A, Jaller, JJ, Lomonte, ABV, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of Latin American patients with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses of Phase 3 and long-term extension studies. <i>Reumatologia clinica</i> . 2016. 1699-258X (ISSNLinking)	A7
120	Schulze-Koops, H, Strand, V, Nduaka, C, DeMasi, R, Wallenstein, G, Kwok, K, et al. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> . 2017;56(1):46-57.	A7
121	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). <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2016;11:CD012437.	A3
122	Tarp, S, Eric Furst, D, Boers, M, Luta, G, Bliddal, H, Tarp, U, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> . 2016. 1462-0324 (ISSNLinking)	A7
123	Vieira, MC, Zwillich, SH, Jansen, JP, Smiechowski, B, Spurden, D, Wallenstein, GV. Tofacitinib Versus Biologic Treatments in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results From a Network Meta-analysis. <i>Clinical therapeutics</i> . 2016;38(12):2628-41.	A3
124	Wallenstein, GV, Kanik, KS, Wilkinson, B, Cohen, S, Cutolo, M, Fleishmann, R, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. <i>Clinical and experimental rheumatology</i> . 2016;34(3):430-42.	A3
125	Fleischmann, R, Kremer, J, Tanaka, Y, Gruben, D, Kanik, K, Koncz, T, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: review of key Phase 2 studies. <i>International journal of rheumatic diseases</i> . 2017;(no pagination).	A5
126	Kivitz, AJ, Haraoui, B, Kaine, J, Castellano, V, Bananis, E, Connell, CA, et al. A safety analysis of Tofacitinib 5mg twice daily administered as monotherapy or in combination with background conventional synthetic DMARDs in a phase 3 rheumatoid arthritis population. <i>Arthritis and Rheumatology</i> . 2015;67.	A7
127	Vieira, MC, Wallenstein, G, Bradley, J, Gruben, D, Koncz, T, Zwillich, SH, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis	A5

	who have had an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors-a network meta-analysis. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2013;72.	
128	Vieira, MC, Wallenstein, GV, Bradley, JD, Gruben, D, Koncz, T, Zwillich, SH, et al. Tofacitinib versus biologic treatments with and without methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to traditional disease modifying anti-rheumatic drugs-a network meta-analysis. <i>Annals of the Rheumatic Disease</i> . 2013;71.	A5
129	Vollenhoven, RF, Tanaka, Y, Lamba, M, Collinge, M, Hendriks, T, Hirose, T, et al. Relationship between NK cell count and important safety events in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2015;74:258-9.	A3
130	Zerbini, C, Radominski, S, Cardiel, MH, Castaneda, O, Romero, F, Citera, G, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy versus combination therapy in a latin american subpopulation of patients with rheumatoid arthritis: A pooled phase 3 analysis. <i>Arthritis and Rheumatology</i> . 2015;67.	A7
131	Strand, V, Van Vollenhoven, RF, Lee, EB, Fleischmann, R, Zwillich, SH, Gruben, D, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2016;55(6):1031-41.	A1
132	Van Vollenhoven, R, Cohen, S, Mendelsohn, A, Bananis, E, Fan, H, Takiya, L, et al. Efficacy of adalimumab and tofacitinib in rheumatoid arthritis: Post-HOC analyses from a phase 3 study. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2016;75:1042.	A1
133	Van Vollenhoven, RF, Fleischmann, R, Cohen, S, Lee, EB, Garcia Mejjide, JA, Wagner, S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. <i>NEJM</i> . 2012;367(6):508-19.	A1

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Registereintrag	Ausschlusskriterium
1	ClinicalTrials.gov. 2010. A Study To Compare The Amount Of Tasocitinib (CP-690,550) That Is Absorbed Into The Blood Of Healthy Subjects Following Oral Administration Of Three Different Tablet Versions Of Tasocitinib (CP-690,550); Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184092">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184092</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
2	ClinicalTrials.gov. 2010. A Study To Evaluate The Effect Of Food On How Tasocitinib (CP-690,550) Is Absorbed And Moves Through The Body Following Oral Administration Of Tasocitinib (CP-690,550) Tablets To Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184001</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
3	ClinicalTrials.gov. 2010. A Study To Estimate The Amount Of CP-690,550 (Study Drug) That Is Absorbed Into The Blood Of Healthy Subjects Following Oral Administration Of CP-690,550 In Tablet Form; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01143805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01143805</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
4	ClinicalTrials.gov. 2010. A Study Of The Taste Of Different Oral Liquid Preparations Of CP-690,550 In Trained Adult Product Testers; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023100">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023100</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
5	ClinicalTrials.gov. 2011. Effect Of CP-690,550 On The Pharmacokinetics Of Metformin In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405118</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
6	ClinicalTrials.gov. 2011. A Study To Compare The Amount Of CP-690,550 That Is Absorbed Into The Blood Of Healthy Subjects Following Oral Administration Of Two Different Strength Tablets Of CP-690,550; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01277991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01277991</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
7	ClinicalTrials.gov. 2011. CP-690,550 Pharmacokinetics In Healthy Chinese Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101919">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101919</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
8	ClinicalTrials.gov. 2012. Study Of The Effects Of Atorvastatin On Cholesterol Levels In Rheumatoid Arthritis Patients Taking CP-690,550; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059864</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
9	ClinicalTrials.gov. 2012. Effects Of CP-690,550 (Tasocitinib) On Cholesterol Metabolism In Patients With Active Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262118</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
10	ClinicalTrials.gov. 2012. A Study To Evaluate The Mechanism Of Action Of CP-690,550 In Patients With Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976599</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6

11	ClinicalTrials.gov. 2012. Three Dose Levels of CP-690,550 Monotherapy Versus Placebo, Administered Orally Twice Daily (BID) for 6 Weeks; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00147498">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00147498</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
12	ClinicalTrials.gov. 2012. Long-Term Safety Follow-Up Of Subjects Previously Enrolled In Rheumatoid Arthritis Studies Of CP-690,550; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00414661">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00414661</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
13	ClinicalTrials.gov. 2013. A Study To Assess the Immune Response Following Administration Of Influenza and Pneumococcal Vaccines To Subjects With Rheumatoid Arthritis Receiving CP-690,550 Or Placebo; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359150</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
14	ClinicalTrials.gov. 2013. Co-Administration Of Methotrexate And CP-690,550; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745055</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
15	ClinicalTrials.gov. 2013. Comparing The Effectiveness And Safety Of 2 Doses Of An Experimental Drug, CP-690,550, To Methotrexate (MTX) In Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have Not Previously Received MTX; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039688</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
16	ClinicalTrials.gov. 2014. A Study in Healthy Adults and Adult Subjects With Rheumatoid Arthritis to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics After Multiple Doses of ABT-494; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741493</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
17	ClinicalTrials.gov. 2014. A Study To Evaluate The Effect Of CP-690,550 On Measures Of Kidney Function In Patients With Active Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484561</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
18	ClinicalTrials.gov. 2015. Effects of Tofacitinib (CP-690,550) on Magnetic Resonance Imaging (MRI)- Assessed Joint Structure In Early Rheumatoid Arthritis (RA); Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164579</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
19	ClinicalTrials.gov. 2015. Long-Term, Open-Label Study Of CP-690,550 For Treatment Of Rheumatoid Arthritis In Japan; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661661">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661661</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
20	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study to Assess Immune Response Following Zoster Vaccination to Subjects With Rheumatoid Arthritis Receiving Tofacitinib or Placebo With Background Methotrexate; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147587</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
21	ClinicalTrials.gov. 2015. An Evaluation of the Optimal Dose of Tofacitinib Needed to Achieve Low Disease Activity (LDA) or Clinical Remission in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) as Measured From a Clinical and Structural Perspective; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566967</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
22	ClinicalTrials.gov. 2016. Musculoskeletal Ultrasound Assessment of Therapeutic Response of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis Patients; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321930</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
23	ClinicalTrials.gov. 2016. A Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Tofacitinib Modified Release Tablets Compared To Tofacitinib Immediate Release Tablets In Adult Patients With Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281552</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
24	ClinicalTrials.gov. 2016. Evaluation of the Condition of Rheumatoid Arthritis After Treatment; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157012</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6

25	ClinicalTrials.gov. 2016. Tofacitinib (Xeljanz) Special Investigation for Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932372</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
26	ClinicalTrials.gov. 2016. Long-Term Effectiveness And Safety Of CP-690,550 For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00413699">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00413699</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
27	ClinicalTrials.gov. 2016. Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092467</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A8
28	ClinicalTrials.gov. 2016. An Efficacy And Safety Study Evaluating Tofacitinib With And Without Methotrexate Compared To Adalimumab With Methotrexate (ORAL STRATEGY); Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187055</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A8
29	ClinicalTrials.gov. 2012. A Phase 2 Study For Patients With A Physician's Diagnosis Of Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550446</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A5
30	ClinicalTrials.gov. 2012. A Study Comparing 2 Doses Of CP-690,550 Vs. Placebo For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis In Patients On Other Background Arthritis Medications; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856544</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
31	ClinicalTrials.gov. 2012. Study of CP-690,550 Versus Placebo In Rheumatoid Arthritis Patients On Background Methotrexate With Inadequate Response To Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960440">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960440</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
32	ClinicalTrials.gov. 2012. Comparison Of 4 CP-690,550 Doses Vs. Placebo, Each Combined With Methotrexate, For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis in Japan; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00603512">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00603512</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
33	ClinicalTrials.gov. 2013. A Phase 3 Study Comparing 2 Doses of CP-690,550 vs. Placebo for Treatment of Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814307">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814307</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
34	ClinicalTrials.gov. 2013. A 2-Year Phase 3 Study Of CP-690,550 In Patients With Active Rheumatoid Arthritis On Background Methotrexate; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00847613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00847613</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
35	ClinicalTrials.gov. 2013. Comparison Of 5 CP-690,550 Doses Vs. Placebo, For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis In Japan; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687193</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
36	ClinicalTrials.gov. 2013. Comparison Of 6 CP-690,550 Doses Vs. Placebo, Each Combined With Methotrexate, For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00413660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00413660</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
37	ClinicalTrials.gov. 2016. A Time to Cardiovascular Event Analysis Comparing Tocilizumab to Other Biologics in Patients With Rheumatoid Arthritis (RA); Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797769</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
38	ClinicalTrials.gov. 2017. Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Korean Patients With Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011281</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A8
39	ClinicalTrials.gov. 2017. Methotrexate Withdrawal Study of Tofacitinib Modified Release Formulation in Subjects With Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831855</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A2

40	ClinicalTrials.gov. 2017. Safety and Efficacy of Pf-06650833 In Subjects With Rheumatoid Arthritis, With An Inadequate Response To Methotrexate; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996500</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A2
41	ClinicalTrials.gov. 2017. Korean Post-marketing Surveillance for Xeljanz; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984020</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
42	ClinicalTrials.gov. 2017. Safety and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine Rheumatologic Patients; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016884</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A8
43	ClinicalTrials.gov. 2013. A Phase 3 Study Comparing 2 Doses Of CP-690,550 And The Active Comparator, Humira (Adalimumab) Vs. Placebo For Treatment Of Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853385</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
44	EU Clinical Trials Register. 2005. A PHASE 2A, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO COMPARE 3 DOSE LEVELS OF CP 690,550 VERSUS PLACEBO, ADMINISTERED ORALLY TWICE DAILY (BID) FOR 6 WEEKS, IN THE TREATMENT OF THE SIGNS AND SYMPTOMS OF SUBJECTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002846-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002846-36</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A3
45	EU Clinical Trials Register. 2007. A LONG-TERM, OPEN-LABEL FOLLOW-UP STUDY OF TOFACITINIB (CP-690,550) FOR TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005035-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005035-19</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A6
46	EU Clinical Trials Register. 2007. A PHASE 2 RANDOMIZED, MULTICENTER, ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF COADMINISTRATION OF CP-690,550 AND MYCOPHENOLATE MOFETIL / MYCOPHENOLATE SODIUM IN DE NOVO KIDNEY ALLOGRAFT RECIPIENTS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001984-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001984-31</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
47	EU Clinical Trials Register. 2007. ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD A LARGO PLAZO Y EL ESTADO FUNCIONAL DE SUJETOS CON ARTRITIS REUMATOIDE INCLUIDOS PREVIAMENTE EN ESTUDIOS DE CP-690,550 [A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY TO EVALUATE LONG TERM SAFETY AND FUNCTIONAL STATUS OF SUBJECTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS PREVIOUSLY ENROLLED IN STUDIES OF CP-690,550]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006373-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006373-25</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A6
48	EU Clinical Trials Register. 2008. A PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL, ACTIVE COMPARATOR CONTROLLED, EXTENSION TRIAL TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF CP-690,550 IN RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002345-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002345-23</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
49	EU Clinical Trials Register. 2008. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003571-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003571-45</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1

50	EU Clinical Trials Register. 2009. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004564-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004564-40</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
51	EU Clinical Trials Register. 2010. A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020002-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020002-15</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
52	EU Clinical Trials Register. 2010. A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020004-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020004-30</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
53	EU Clinical Trials Register. 2010. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP-690,550 COMPARED TO METHOTREXATE IN METHOTREXATE-NAÏVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016987-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016987-34</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
54	EU Clinical Trials Register. 2011. A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020005-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020005-32</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
55	EU Clinical Trials Register. 2011. A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020003-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020003-73</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
56	EU Clinical Trials Register. 2011. A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019988-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019988-10</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
57	EU Clinical Trials Register. 2011. AN EXPLORATORY PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY TO ASSESS THE EFFECTS OF TOFACITINIB (CP-690,550) ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING ENDPOINTS, IN METHOTREXATE NAÏVE SUBJECTS WITH EARLY ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020890-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020890-18</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1

58	EU Clinical Trials Register. 2011. AN OBSERVATIONAL STUDY TO COLLECT FOLLOW-UP CLINICAL DATA FROM KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WHO RECEIVED TOFACITINIB (CP-690,550) IN COMPLETED PHASE 2 STUDIES; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000903-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000903-41</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
59	EU Clinical Trials Register. 2012. A OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF CP-690,550 AS MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003622-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003622-27</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
60	EU Clinical Trials Register. 2012. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTRE STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CP-690,550 FOR INDUCTION THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001733-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001733-16</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
61	EU Clinical Trials Register. 2012. A MULTICENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF ORAL CP-690,550 AS A MAINTENANCE THERAPY IN SUBJECTS WITH ULCERATIVE COLITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004580-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004580-79</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
62	EU Clinical Trials Register. 2012. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTRE STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CP-690,550 FOR MAINTENANCE THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001754-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001754-28</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
63	EU Clinical Trials Register. 2012. A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004581-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004581-14</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
64	EU Clinical Trials Register. 2012. A MULTICENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF ORAL CP-690,550 AS AN INDUCTION THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004579-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004579-35</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
65	EU Clinical Trials Register. 2012. A MULTICENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF ORAL CP-690,550 AS AN INDUCTION THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004578-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004578-27</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
66	EU Clinical Trials Register. 2012. A LONG-TERM, OPEN-LABEL FOLLOW-UP STUDY OF CP-690,550 FOR TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA); Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004915-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004915-22</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
67	EU Clinical Trials Register. 2012. AN OPEN-LABEL MULTIPLE DOSE STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND TOLERABILITY OF CP-690,550 IN PEDIATRIC PATIENTS FROM 2 TO LESS THAN 18 YEARS OF AGE WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA); Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004914-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004914-40</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1

68	EU Clinical Trials Register. 2013. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO AT LEAST ONE TNF INHIBITOR; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001368-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001368-46</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
69	EU Clinical Trials Register. 2013. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) OR ADALIMUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. Paedi; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003668-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003668-55</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
70	EU Clinical Trials Register. 2013. A PHASE 2B, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, VEHICLE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY, SAFETY, LOCAL TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF 2 DOSE STRENGTHS AND 2 REGIMENS OF TOFACITINIB OINTMENT IN SUBJECTS WITH CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005645-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005645-20</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
71	EU Clinical Trials Register. 2013. A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TOFACITINIB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS); Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005689-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005689-39</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
72	EU Clinical Trials Register. 2014. A LONG-TERM, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF TOFACITINIB (CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002169-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002169-39</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
73	EU Clinical Trials Register. 2014. PHASE 3B/4 RANDOMIZED SAFETY ENDPOINT STUDY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB IN COMPARISON TO A TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF) INHIBITOR IN SUBJECTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003177-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003177-99</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A8
74	EU Clinical Trials Register. 2014. A PHASE 3b/4 RANDOMIZED DOUBLE BLIND STUDY OF 5 MG OF TOFACITINIB WITH AND WITHOUT METHOTREXATE IN COMPARISON TO ADALIMUMAB WITH METHOTREXATE IN SUBJECTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000358-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000358-13</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A8
75	EU Clinical Trials Register. 2014. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 2 STUDY TO ASSESS THE IMMUNE RESPONSE FOLLOWING ADMINISTRATION OF ZOSTER VACCINE TO SUBJECTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS RECEIVING TOFACITINIB (CP-690,550) OR PLACEBO WITH BACKGROUND METHOTREXATE TREATMENT; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000706-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000706-34</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A3
76	EU Clinical Trials Register. 2016. Effects of JAK inhibition on rheumatoid arthritis-related comorbidities: link between bone and vascular effects (investigator-initiated grant proposal); Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002523-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002523-26</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A6

77	EU Clinical Trials Register. 2007. A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO COMPARE 6 DOSE REGIMENS OF CP 690,550 VS. PLACEBO, EACH COMBINED WITH METHOTREXATE, ADMINISTERED FOR 6 MONTHS IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS WHO HAVE HAD AN INADEQUATE RESPONSE TO METHOTREXATE ALONE.; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005036-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005036-24</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A3
78	EU Clinical Trials Register. 2008. A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED ACTIVE COMPARATOR, MULTICENTER STUDY TO COMPARE 5 DOSE REGIMENS OF CP-690,550 AND ADALIMUMAB VERSUS PLACEBO, ADMINISTERED FOR 6 MONTHS IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002066-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002066-35</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A5
79	EU Clinical Trials Register. 2009. PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF 2 DOSES OF CP-690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE WITH INADEQUATE RESPONSE TO TNF INHIBITORS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014296-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014296-40</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A3
80	EU Clinical Trials Register. 2009. PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF 2 DOSES OF CP-690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND DMARDS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008337-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008337-11</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A3
81	EU Clinical Trials Register. 2009. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007023-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007023-26</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A3
82	EU Clinical Trials Register. 2009. PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007788-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007788-17</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A3
83	EU Clinical Trials Register. 2009. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE COMPARATOR, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008338-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008338-35</a> [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
84	ICTRP. 2012. A PHASE 2A, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO COMPARE 3 DOSE LEVELS OF CP 690,550 VERSUS PLACEBO, ADMINISTERED ORALLY TWICE DAILY (BID) FOR 6 WEEKS, IN THE TREATMENT OF THE SIGNS AND SYMPTOMS OF SUBJECTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3

85	ICTRP. 2012. ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD A LARGO PLAZO Y EL ESTADO FUNCIONAL DE SUJETOS CON ARTRITIS REUMATOIDE INCLUIDOS PREVIAMENTE EN ESTUDIOS DE CP-690,550 A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY TO EVALUATE LONG TERM SAFETY AND FUNCTIONAL STATUS OF SUBJECTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS PREVIOUSLY ENROLLED IN STUDIES OF CP-690,550; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
86	ICTRP. 2012. A PHASE 2 RANDOMIZED, MULTICENTER, ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF COADMINISTRATION OF CP-690,550 AND MYCOPHENOLATE MOFETIL / MYCOPHENOLATE SODIUM IN DE NOVO KIDNEY ALLOGRAFT RECIPIENTS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
87	ICTRP. 2012. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
88	ICTRP. 2012. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
89	ICTRP. 2012. AN OBSERVATIONAL STUDY TO COLLECT FOLLOW-UP CLINICAL DATA FROM KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WHO RECEIVED TOFACITINIB (CP-690,550) IN COMPLETED PHASE 2 STUDIES; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
90	ICTRP. 2013. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP-690,550 COMPARED TO METHOTREXATE IN METHOTREXATE-NAIVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
91	ICTRP. 2013. A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
92	ICTRP. 2014. A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
93	ICTRP. 2014. PHASE 3B/4 RANDOMIZED SAFETY ENDPOINT STUDY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB IN COMPARISON TO A TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF) INHIBITOR IN SUBJECTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A8

94	ICTRP. 2015. A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
95	ICTRP. 2015. A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
96	ICTRP. 2015. A 6-Month, Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label, Comparative Study Of 2 Dose Levels Of CP-690,550 Administered Concomitantly With IL-2 Receptor Antagonist Induction Therapy, Mycophenolate Mofetil And Corticosteroids Versus A Tacrolimus-Based Immunosuppressive Regimen For The Prevention Of Allograft Rejection In De Novo Renal Allograft Recipients; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
97	ICTRP. 2015. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Compare 3 Dose Levels Of CP-690,550 Versus Placebo, Administered Orally Twice Daily (BID) For 6 Weeks, In The Treatment Of The Signs And Symptoms Of Subjects With Active Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
98	ICTRP. 2015. A Multicenter, Phase 2, Open-Label, Controlled, Extension Study For Stage 1 Subjects Of Study A3921009 To Evaluate The Long-Term Safety And Efficacy Of CP-690,550 Versus Tacrolimus, When Co-Administered With Mycophenolate Mofetil In Renal Allograft Recipients; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
99	ICTRP. 2015. A Prospective Observational Study To Evaluate Long-Term Safety And Functional Status Of Subjects With Rheumatoid Arthritis Previously Enrolled In Studies Of CP-690,550; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
100	ICTRP. 2015. A Phase 2 Randomized, Multicenter, Active Comparator-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Co-administration of CP-690,550 and Mycophenolate Mofetil / Mycophenolate Sodium in De Novo Renal Allograft Recipients; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
101	ICTRP. 2015. A Pilot Randomized, Multicenter, Open-Label, Active Comparator-Controlled Trial Of A CP-690,550-Based Regimen In De Novo Kidney Allograft Recipients; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
102	ICTRP. 2015. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Study To Investigate The Safety And Efficacy Of CP-690,550 In Subjects With Moderate To Severe Crohn's Disease; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
103	ICTRP. 2015. A Phase 2, Multicenter, Open-label, Active Comparator-controlled, Extension Trial To Evaluate The Long-term Safety And Efficacy Of Cp-690,550 In Renal Allograft Recipients; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
104	ICTRP. 2015. A Long-Term, Open-Label Study Of CP-690,550 To Confirm The Safety Following Long Term Administration Of CP-690,550 In The Treatment Of Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6

105	ICTRP. 2015. A Phase 2B, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Efficacy And Safety Of Dose Regimens With Oral CP-690,550 In The Treatment Of Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
106	ICTRP. 2015. Phase 2A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Intra-Individual Comparison Trial Assessing Safety, Toleration, Pharmacokinetics And Pilot Efficacy Of 4 Weeks Treatment With Topical CP-690,550 In Chronic Plaque Psoriasis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
107	ICTRP. 2015. A Phase I/II Prospective, Randomized, Double Masked, Vehicle And Comparator Controlled, Dose Ranging Study Of CP-690,550 In Subjects With Dry Eye Disease; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
108	ICTRP. 2015. A Phase I, Open Label, Fixed-Sequence Study to Estimate the Effect of Tacrolimus and Cyclosporine on the Pharmacokinetics of CP-690,550 in Healthy Volunteers; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
109	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, 2-Way Crossover, Multiple Dose, Open Label Study Of The Effect Of CP-690,550 On Midazolam Pharmacokinetics In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
110	ICTRP. 2015. A Phase 1, Non-Randomized, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of CP-690,550 in Subjects With Hepatic Impairment and Normal Hepatic Function; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
111	ICTRP. 2015. An Exploratory Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Assess The Pharmacodynamics Of CP-690,550, Administered Orally Twice Daily (BID) For 4 Weeks, In Subjects With Active Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A5
112	ICTRP. 2015. A Study In Trained Taste Panel Healthy Adult Volunteers To Investigate The Palatability Of Select Formulations Of CP-690,550 Oral Solution; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
113	ICTRP. 2015. Phase 3 Randomized, Double-Blind Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of CP-690,550 Compared To Methotrexate In Methotrexate-Naive Patients With Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
114	ICTRP. 2015. Phase 2 Study Of The Effects Of Open-Label CP-690,550 And Double-Blind Atorvastatin On Lipids In Patients With Active Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
115	ICTRP. 2015. An Open Label, Single And Multiple Dose Study To Investigate The Pharmacokinetics, Safety And Tolerability Of CP-690,550 In Healthy Chinese Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
116	ICTRP. 2015. A Phase II, Prospective, Randomized, Double Masked/Investigator Masked, Vehicle And Comparator (Sodium Hyaluronate Eye Drops) Controlled, Dose Ranging Study Of CP-690,550 Eye Drops In Subjects With Dry Eye Disease; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
117	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Open Label, 2-Way Crossover Study To Assess The Effect Of Multiple Dose CP-690,550 On The Pharmacokinetics Of Single Dose Oral Contraceptive Steroids In Healthy Female Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1

118	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Label, Single Dose, Randomized, Cross Over Study To Estimate The Absolute Oral Bioavailability Of CP-690,550 In Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
119	ICTRP. 2015. An Exploratory Phase 2, Randomized, Double-blind, Multicenter Study To Assess The Effects Of Tofacitinib (Cp-690,550) On Magnetic Resonance Imaging Endpoints, In Methotrexate Naive Subjects With Early Active Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
120	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, 2-Period, 2-Sequence, Open Label, Single Dose, Cross-Over Study To Evaluate The Effect Of Food On Pharmacokinetics Of Tasocitinib (CP-690,550) Tablets In Healthy Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
121	ICTRP. 2015. Phase 1, Open-Label, Randomized, Single-Dose, 3-Treatment, 3-Period, Cross-Over, Bioequivalence Study Comparing Phase 2b, Phase 3 And Commercial Image Tablet Formulations Of Tasocitinib (CP-690,550) Under Fasted Conditions; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
122	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, 3-Period, Open Label, Single Dose, Cross Over Study To Evaluate The Pharmacokinetics And Safety Of Two Controlled Release Formulations Of CP-690,550; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
123	ICTRP. 2015. A Phase 3, Multi-Site, Randomized, Mixed-Blind, Parallel-Group Treatment Withdrawal And Re-Treatment Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Oral Doses Of CP-690,550 In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
124	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Label, Fixed-Sequence Study To Estimate The Effect Of Ketoconazole On The Pharmacokinetics Of Tasocitinib (CP-690,550) In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
125	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Label, Fixed-Sequence Study To Estimate The Effect Of Repeat-Dose Rifampin On The Pharmacokinetics Of CP-690,550 In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
126	ICTRP. 2015. A Phase II, Randomized, Double Masked, Parallel Group, Vehicle Controlled, Multiple-Dose Study Of Tasocitinib (CP-690,550) In Subjects With Dry Eye Disease; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
127	ICTRP. 2015. A Phase 3, Multi Site, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Oral Doses Of CP- 690,550 And 1 Subcutaneous Dose Of Etanercept In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
128	ICTRP. 2015. A Phase 2a, Multi Site, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study Of The Pilot Efficacy, Safety, And Pharmacokinetics Of 2 Ointment Formulations Of CP-690,550 In Subjects With Mild To Moderate Chronic Plaque Psoriasis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
129	ICTRP. 2015. An Exploratory Phase 1, Fixed Sequence, Open-Label Study To Assess The Effects Of CP-690,550 On The Kinetics Of Cholesterol Flux Through The High Density Lipoprotein/Reverse Cholesterol Transport Pathway In Patients With Active Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

130	ICTRP. 2015. Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Oral Doses Of CP-690,550 In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
131	ICTRP. 2015. Phase 1, Open-label, Randomized, Single-dose, 2-treatment, 2-period, Crossover, Bioequivalence Study Comparing Phase 2b 1 Mg And 5 Mg Tablet Formulations Of Cp-690,550 Under Fasted Conditions; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
132	ICTRP. 2015. A Phase 3, Multi-Site, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Oral Doses Of CP-690,550 In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
133	ICTRP. 2015. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Phase 2 Study To Assess The Immune Response Following Administration Of Influenza And Pneumococcal Vaccines To Subjects With Rheumatoid Arthritis Receiving Cp-690,550 Or Placebo Cp-690,550 With And Without Background Methotrexate; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
134	ICTRP. 2015. An Observational Study To Collect Follow-up Clinical Data From Kidney Transplant Recipients Who Received Tofacitinib (CP-690,550) In Completed Phase 2 Studies; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
135	ICTRP. 2015. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multi-centre Study To Investigate The Safety And Efficacy Of Cp-690,550 For Induction Therapy In Subjects With Moderate To Severe Crohn's Disease; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
136	ICTRP. 2015. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multi-centre Study To Investigate The Safety And Efficacy Of Cp-690,550 For Maintenance Therapy In Subjects With Moderate To Severe Crohn's Disease; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
137	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Labeled, Fixed Sequence Study To Estimate The Effect Of CP-690,550 On The Pharmacokinetics Of Metformin In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
138	ICTRP. 2015. A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study Of Oral Cp-690,550 As An Induction Therapy In Subjects With Moderate To Severe Ulcerative Colitis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
139	ICTRP. 2015. A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study Of Oral Cp-690,550 As An Induction Therapy In Subjects With Moderate To Severe Ulcerative Colitis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
140	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled, Two-Period, Fixed Sequence Study To Evaluate The Effect Of CP-690,550 On Measured Glomerular Filtration Rate In Patients With Active Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A5
141	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Open Label, Partial Crossover Study To Evaluate The Pharmacokinetics (PK) And Safety Of Three Modified Release (MR) And One Immediate Release (IR) Formulations Of Tofacitinib (CP-690,550) In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

142	ICTRP. 2015. A Phase 3, Multi Site, Randomized, Double Blind Study Of The Long-term Safety, Tolerability And Efficacy Of 2 Oral Doses Of Cp 690,550 In Subjects With Moderate To Severe Plaque Psoriasis And/or Psoriatic Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
143	ICTRP. 2015. Phase 1, Open-Label, Randomized, Single-Dose, Cross-Over, Bioequivalence Study Comparing Tablets (5 And 10 Mg) And Capsules (5 And 10 Mg) Of Tofacitinib Under Fasted Conditions In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
144	ICTRP. 2015. Phase 1, Open-Label Study Of The Pharmacokinetics, Non-Renal Clearance And Dialyzability Of CP-690,550 In Subjects With End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
145	ICTRP. 2015. Phase 1, Placebo-controlled, Randomized, Sequential, Parallel-group, Dose Escalation Study to Evaluate 28-day Multiple Dose Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CP-690,550 in Stable Renal Allograft Recipients; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
146	ICTRP. 2015. An Exploratory Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study To Assess Mechanism Of Action (Moa) Of Cp-690,550 In The Skin When Administered Orally At 10 Mg Twice Daily (Bid) For 12 Weeks In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
147	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Open-Label, 2-Way Crossover Study To Evaluate The Pharmacokinetics (PK), Safety, And Bioavailability Of Tofacitinib Following Single Oral Dose Of MR 11 mg Compared To MR 22 mg In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
148	ICTRP. 2015. Phase 1, Investigator-Blind, Subject-Blind, Sponsor-Open, Placebo-Controlled, Two-Week, Multiple Dose Escalation Study In Medically Stable Subjects With Psoriasis To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of CP-690,550; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
149	ICTRP. 2015. Phase 1, Open-Label Study To Evaluate Single Dose Pharmacokinetics, Safety And Tolerability Of CP-690,550 In Patients With Impaired Renal Function; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
150	ICTRP. 2015. A Study in Healthy Adult Volunteers and Adult Subjects With Rheumatoid Arthritis to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics After Multiple Dosing of ABT-494; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
151	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Placebo- And Positive-Controlled Crossover Study To Determine The Effect Of Single-Dose CP-690,550 On QTc Interval In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
152	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Label Study Of The Pharmacokinetics Of Multiple Doses Of Oral CP-690,550 And Single Doses Of Oral Methotrexate In Rheumatoid Arthritis Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
153	ICTRP. 2015. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-ranging Study Of The Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (as); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1

154	ICTRP. 2015. A Phase 3, Multi Site, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel-group Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Oral Doses Of Cp-690,550 In Asian Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
155	ICTRP. 2015. A Phase 2b, Multi-site, Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled, Parallel-group Study Of The Efficacy, Safety, Local Tolerability And Pharmacokinetics Of 2 Dose Strengths And 2 Regimens Of Tofacitinib Ointment In Subjects With Chronic Plaque Psoriasis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
156	ICTRP. 2015. A Phase 2a, Multi-site, Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled, Parallel-group Study Of The Pilot Efficacy, Safety, Tolerability, And Pharmacokinetics Of 2% Tofacitinib Ointment In Subjects With Mild To Moderate Atopic Dermatitis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
157	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Open Label, Single Dose, 2-Period Crossover Study To Evaluate The Effect Of Food On The Pharmacokinetics Of Tofacitinib Modified Release (MR) 11 Mg Tablets In Healthy Western And Japanese Volunteers; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
158	ICTRP. 2015. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Study To Assess The Immune Response Following Administration Of Zoster Vaccine To Subjects With Rheumatoid Arthritis Receiving Tofacitinib (Cp-690,550) Or Placebo With Background Methotrexate Treatment; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
159	ICTRP. 2015. A Phase 1, Single- Center, Randomized, Double-blind, Vehicle And Active Comparator-controlled Trial To Evaluate The Antipsoriatic Activity And Safety Of A Topically Applied Pf-06263276 Formulation In A Psoriasis Plaque Test; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
160	ICTRP. 2015. Tofacitinib for the Treatment of Alopecia Areata and Variants; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
161	ICTRP. 2015. An Open-Label Pilot Study To Evaluate The Efficacy Of Tofacitinib In Moderate To Severe Alopecia Areata, Totalis And Universalis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
162	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Open Label, Single Dose, 2 Period Crossover Study To Evaluate The Effect Of Food On The Pharmacokinetics Of Tofacitinib Modified Release (mr) 22 Mg Tablets In Healthy Volunteers; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
163	ICTRP. 2015. An Evaluation of the Optimal Dose of Tofacitinib Needed to Achieve LDA or Clinical Remission in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) as Measured From a Clinical and Structural Perspective When Treating to Target; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
164	ICTRP. 2016. Effects of JAK inhibition on rheumatoid arthritis-related comorbidities: link between bone and vascular effects (investigator-initiated grant proposal); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
165	ICTRP. 2016. Clinical study on drug holiday with regulated rheumatoid arthritis activity after treatment with tofacitinib (Xanadu study); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A2
166	ICTRP. 2016. In methotrexate resistant rheumatoid arthritis, switching methotrexate to tofacitinib versus adding tofacitinib to methotrexate, open labeled, multicenter randomized non-inferiority study; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A8

167	ICTRP. 2016. A clinical study to evaluate the correlation between the efficacy and the immunological markers in patients with rheumatoid arthritis treated with Tofacitinib; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
168	ICTRP. 2016. A Long-term, Open-label Follow-up Study Of Tofacitinib (Cp-690,550) For Treatment Of Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
169	ICTRP. 2016. A Phase 3, Multi-Site, Open-Label Study Of The Long Term Safety And Tolerability Of 2 Oral Doses Of CP-690,550 In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
170	ICTRP. 2016. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Of Oral CP-690,550 As A Maintenance Therapy In Subjects With Ulcerative Colitis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
171	ICTRP. 2016. A Open-label Extension Study Of CP-690,550 As Maintenance Therapy In Patients With Crohn's Disease; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
172	ICTRP. 2016. A Multi-Center, Open-Label Study Of CP-690,550 In Subjects With Moderate To Severe Ulcerative Colitis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
173	ICTRP. 2016. A Long-Term, Open-Label Follow-Up Study Of Tofacitinib For Treatment Of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
174	ICTRP. 2016. An Open-label Multiple Dose Study To Evaluate The Pharmacokinetics, Safety And Tolerability Of Cp-690,550 In Pediatric Patients From 2 To Less Than 18 Years Of Age With Juvenile Idiopathic Arthritis (Jia); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
175	ICTRP. 2016. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of Tofacitinib (CP-690,550) Or Adalimumab In Subjects With Active Psoriatic Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
176	ICTRP. 2016. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of Tofacitinib (Cp-690,550) In Subjects With Active Psoriatic Arthritis And An Inadequate Response To At Least One Tnf Inhibitor; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
177	ICTRP. 2016. Tofacitinib Special Investigation Of Xeljanz Tablets 5mg. (Regulatory Post Marketing Commitment Plan); Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
178	ICTRP. 2016. A Long Term, Open-label Extension Study Of Tofacitinib (Cp-690,550) For The Treatment Of Psoriatic Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
179	ICTRP. 2016. A Phase 3b/4 Randomized Double Blind Study Of 5 Mg Of Tofacitinib With And Without Methotrexate In Comparison To Adalimumab With Methotrexate In Subjects With Moderately To Severely Active Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A8
180	ICTRP. 2016. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Phase 3 Study To Demonstrate Non-inferiority For The Efficacy Of A Once Daily Dose Of Tofacitinib Modified Release Tablet To A Twice Daily Dose Of The Immediate Release Tablet In Adult Patients With Rheumatoid Arthritis On Background Methotrexate; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1

181	ICTRP. 2016. Tofacitinib for the Treatment of Alopecia Areata and Its Variants; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
182	ICTRP. 2016. Musculoskeletal Ultrasound Assessment of Therapeutic Response of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis Patients; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A6
183	ICTRP. 2016. Safety of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus; a Phase Ib Clinical Trial and Associated Mechanistic Studies; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
184	ICTRP. 2016. Efficacy, Safety And Tolerability Of Tofacitinib For Treatment Of Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis (Jia) In Children And Adolescent Subjects; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
185	ICTRP. 2012. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
186	ICTRP. 2012. PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
187	ICTRP. 2012. PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF 2 DOSES OF CP-690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE WITH INADEQUATE RESPONSE TO TNF INHIBITORS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
188	ICTRP. 2012. A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED ACTIVE COMPARATOR, MULTICENTER STUDY TO COMPARE 5 DOSE REGIMENS OF CP-690,550 AND ADALIMUMAB VERSUS PLACEBO, ADMINISTERED FOR 6 MONTHS IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A5
189	ICTRP. 2012. A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO COMPARE 6 DOSE REGIMENS OF CP 690,550 VS. PLACEBO, EACH COMBINED WITH METHOTREXATE, ADMINISTERED FOR 6 MONTHS IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS WHO HAVE HAD AN INADEQUATE RESPONSE TO METHOTREXATE ALONE; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
190	ICTRP. 2012. PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF 2 DOSES OF CP-690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND DMARDS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
191	ICTRP. 2015. A Phase 2B, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Compare 6 Dose Regimens Of CP-690,550 Vs. Placebo, Each Combined With Methotrexate, Administered For 6 Months In The Treatment Of Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had An Inadequate Response To Methotrexate Alone; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3

192	ICTRP. 2015. A Phase 2b, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Active Comparator, Multicenter Study To Compare 5 Dose Regimens Of CP- 690,550 And Adalimumab Versus Placebo, Administered For 6 Months In The Treatment Of Subjects With Active Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A5
193	ICTRP. 2015. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Confirm Dose Responsiveness Following 12 Weeks of the Administration of CP-690,550 (4 Doses) or Placebo in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Inadequately Controlled With Methotrexate Alone; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
194	ICTRP. 2015. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Confirm Dose Responsiveness Following 12 Weeks Of The Administration Of CP-690,550 (5 Doses) Or Placebo In Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Inadequately Responding To At Least 1 DMARD; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
195	ICTRP. 2015. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of CP-690,550 Monotherapy In Patients With Active Rheumatoid Arthritis; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
196	ICTRP. 2015. Phase 3 Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of CP-690,550 In Patients With Active Rheumatoid Arthritis On Background Methotrexate; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
197	ICTRP. 2015. Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study Of The Safety And Efficacy Of 2 Doses Of CP 690,550 In Patients With Active Rheumatoid Arthritis On Background DMARDS; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
198	ICTRP. 2015. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of The Safety And Efficacy Of 2 Doses Of CP-690,550 In Patients With Active Rheumatoid Arthritis On Background Methotrexate With Inadequate Response To TNF Inhibitors; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A3
199	ICTRP. 2016. efficacy of atherosclerosis of tofacitinib in rheumatoid arthritis Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
200	ICTRP. 2017. Topical Tofacitinib for the Treatment of Alopecia Areata and Its Variants; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
201	ICTRP. 2017. A Phase 3b/4 Randomized Double Blind Placebo Controlled Study Of Methotrexate (Mtx) Withdrawal In Subjects With Rheumatoid Arthritis (ra) Treated With Tofacitinib 11mg Modified Release (mr) Formulation. A; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A2
202	ICTRP. 2017. A 12 Week Study To Assess The Efficacy And Safety Profile Of Pf-06650833 In Subjects With Active Rheumatoid Arthritis With An Inadequate Response To Methotrexate. Irak, B; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A2
203	ICTRP. 2017. A Randomized Double Blind Placebo Controlled Study To Evaluate Efficacy And Safety Of CP-690,550 In Children From 2 To Less Than 18 Years Old With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) With Active Systemic Features. A; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
204	ICTRP. 2017. Study of Tofacitinib in Refractory Dermatomyositis (STIR): Proof of Concept, Open-Label Study of 10 Patients. Irb; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1

205	ICTRP. 2017. Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Korean Patients With Rheumatoid Arthritis. Huhrd SPE; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A8
206	ICTRP. 2017. Safety and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Patients With Rheumatoid Arthritis Immunized Prior to Biologics and Tofacitinib Therapy Initiation. C. EM; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A8
207	ICTRP. 2015. Phase 3 Randomized, Double-Blind, Active Comparator, Placebo-Controlled Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of CP 690,550 In Patients With Active Rheumatoid Arthritis On Background Methotrexate; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
208	ICTRP. 2015. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE COMPARATOR, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> [Zugriff am: 03.02.2017].	A1
209	PharmNet.Bund. 2006. A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY TO EVALUATE LONG-TERM SAFETY AND FUNCTIONAL STATUS OF SUBJECTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS PREVIOUSLY ENROLLED IN STUDIES OF CP-690,550; [Zugriff am: 06.02.2017].	A6
210	PharmNet.Bund. 2006. A LONG-TERM, OPEN-LABEL FOLLOW-UP STUDY OF TOFACITINIB (CP-690,550) FOR TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A6
211	PharmNet.Bund. 2007. A PHASE 2 RANDOMIZED, MULTICENTER, ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF COADMINISTRATION OF CP-690,550 AND MYCOPHENOLATE MOFETIL / MYCOPHENOLATE SODIUM IN DE NOVO KIDNEY ALLOGRAFT RECIPIENTS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
212	PharmNet.Bund. 2008. A PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL, ACTIVE COMPARATOR CONTROLLED, EXTENSION TRIAL TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF CP-690,550 IN RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
213	PharmNet.Bund. 2009. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP-690,550 COMPARED TO METHOTREXATE IN METHOTREXATE-NAÏVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
214	PharmNet.Bund. 2010. A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
215	PharmNet.Bund. 2010. A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
216	PharmNet.Bund. 2010. A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1

217	PharmNet.Bund. 2010. A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
218	PharmNet.Bund. 2011. A LONG-TERM, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF TOFACITINIB(CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
219	PharmNet.Bund. 2011. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) OR ADALIMUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010), (P/162/2011) and (P/0064/2012); [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
220	PharmNet.Bund. 2011. A LONG-TERM, OPEN-LABEL FOLLOW-UP STUDY OF CP-690,550 FOR TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA); [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
221	PharmNet.Bund. 2011. AN OPEN-LABEL MULTIPLE DOSE STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND TOLERABILITY OF CP-690,550 IN PEDIATRIC PATIENTS FROM 2 TO LESS THAN 18 YEARS OF AGE WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA); [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
222	PharmNet.Bund. 2011. A MULTICENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF ORAL CP-690,550 AS AN INDUCTION THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
223	PharmNet.Bund. 2011. A OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF CP-690,550 AS MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
224	PharmNet.Bund. 2011. A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
225	PharmNet.Bund. 2011. A MULTICENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF ORAL CP-690,550 AS A MAINTENANCE THERAPY IN SUBJECTS WITH ULCERATIVE COLITIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
226	PharmNet.Bund. 2011. A MULTICENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF ORAL CP-690,550 AS AN INDUCTION THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
227	PharmNet.Bund. 2011. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLELGROUP, MULTI-CENTRE STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CP-690,550 FOR INDUCTION THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
228	PharmNet.Bund. 2011. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTRE STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CP-690,550 FOR MAINTENANCE THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
229	PharmNet.Bund. 2011. AN OBSERVATIONAL STUDY TO COLLECT FOLLOW-UP CLINICAL DATA FROM KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WHO RECEIVED TOFACITINIB(CP-690,550) IN COMPLETED PHASE 2 STUDIES; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1

230	PharmNet.Bund. 2012. A PHASE 2B, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, VEHICLE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY, SAFETY, LOCAL TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF 2 DOSE STRENGTHS AND 2 REGIMENS OF TOFACITINIB OINTMENT IN SUBJECTS WITH CHRONIC PLAQUE PSORIASIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
231	PharmNet.Bund. 2013. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO AT LEAST ONE TNF INHIBITOR. Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010), (P/162/2011) and (P/0064/2012); [Zugriff am: 06.02.2017].	A1
232	PharmNet.Bund. 2014. A PHASE 3b/4 RANDOMIZED DOUBLE BLIND STUDY OF 5 MG OF TOFACITINIB WITH AND WITHOUT METHOTREXATE IN COMPARISON TO ADALIMUMAB WITH METHOTREXATE IN SUBJECTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A8
233	PharmNet.Bund. 2009. PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF 2 DOSES OF CP-690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE WITH INADEQUATE RESPONSE TO TNF INHIBITORS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A3
234	PharmNet.Bund. 2008. PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF 2 DOSES OF CP-690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND DMARDS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A3
235	PharmNet.Bund. 2008. PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A3
236	PharmNet.Bund. 2007. A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED ACTIVE COMPARATOR, MULTICENTER STUDY TO COMPARE 5 DOSE REGIMENS OF CP-690,550 AND ADALIMUMAB VERSUS PLACEBO, ADMINISTERED FOR 6 MONTHS IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS; [Zugriff am: 06.02.2017].	A5
237	PharmNet.Bund. 2008. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE COMPARATOR, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE; [Zugriff am: 06.02.2017].	A1

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

#### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-27 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-27 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

Nicht relevant.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-28 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

Endpunkt: \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---