

IQWiG-Berichte – Nr. 545

**Tofacitinib  
(rheumatoide Arthritis) –  
Addendum zum Auftrag A17-18**

**Addendum**

Auftrag: A17-43  
Version: 1.0  
Stand: 28.09.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Tofacitinib (rheumatoide Arthritis) – Addendum zum Auftrag A17-18

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

04.09.2017

**Interne Auftragsnummer:**

A17-43

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Simone Johner
- Lars Beckmann
- Petra Kohlepp
- Thomas Kaiser

**Schlagwörter:** Tofacitinib, Rheumatoide Arthritis, Nutzenbewertung, NCT00853385, NCT02187055

**Keywords:** Tofacitinib, Rheumatoid Arthritis, Benefit Assessment, NCT00853385, NCT02187055

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen         Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine         Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD.....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	7
2.1.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	20
2.1.3 Liste der eingeschlossenen Studien .....	24
<b>2.2 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem         Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs .....</b>	<b>24</b>
2.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	28
2.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	38
2.2.3 Liste der eingeschlossenen Studien .....	41
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>42</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>45</b>
<b>Anhang A – Subgruppenanalysen zum Endpunkt SUE.....</b>	<b>46</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Charakterisierung der Studie ORAL STRATEGY – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX .....	4
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	6
Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX .....	7
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2) .....	9
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2) .....	10
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	12
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	15
Tabelle 9: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	20
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2) .....	21
Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (Fragestellung 2).....	23
Tabelle 12: Charakterisierung der Studie ORAL STRATEGY – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	25
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	27
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3) .....	29
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	31
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	34
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3) .....	39
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (Fragestellung 3).....	41
Tabelle 19: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	43

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide
ACR	American College of Rheumatology
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CDAI	Clinical Disease Activity Index
cDMARD	klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DAS28-4 ESR	Disease-Activity-Score-28-4-Erythrozytensedimentationsrate
DAS28-4 CRP	Disease-Activity-Score-28-4-C-reaktives-Protein
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
MTX	Methotrexat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36v2	Short Form 36 – Version 2 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 04.09.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-18 (Tofacitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Dossierbewertung A17-18 legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ORAL STANDARD vor. Diese Studie war geeignet, anhand von Teilpopulationen Aussagen zum Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellungen 2 und 3 der Nutzenbewertung abzuleiten. Für die zusätzlich identifizierte, potenziell relevante RCT ORAL STRATEGY zum Vergleich von Tofacitinib + MTX vs. Tofacitinib-Monotherapie vs. Adalimumab + MTX bei Patientinnen/Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis hatte der pU mit dem Dossier keine Daten vorgelegt. Laut pU lagen für diese Studie noch keine Ergebnisse vor [2].

Mit der schriftlichen Stellungnahme [3] hat der pU erstmalig Daten zur Studie ORAL STRATEGY, weitere Analysen zur Studie ORAL STANDARD sowie Metaanalysen der beiden Studien eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der nachgereichten Daten zu den Fragestellungen 2 und 3 der Dossierbewertung A17-18 beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Mit der schriftlichen Stellungnahme [3] hat der pU folgende für die vorliegende Bewertung relevante Daten eingereicht:

- Ergebnisse der Studie ORAL STRATEGY
- weitere Analysen zur Studie ORAL STANDARD (Analysen zu Stand Januar 2017, die nicht im Dossier enthalten waren, sowie neue Analysen)
- Metaanalysen der Studien ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD

Mit den nachgereichten Daten zur Studie ORAL STANDARD adressiert der pU einzelne, jedoch nicht alle in der Dossierbewertung A17-18 aufgeworfenen Fragen. Weiterhin nicht vorgelegt hat der pU eine vollständige Auswertung aller unerwünschten Ereignisse (UE) auf Ebene von Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) für die relevanten Teilpopulationen. Auch für die Studie ORAL STRATEGY hat er solche Daten nicht vorgelegt.

Die Bewertung der nachgereichten Daten erfolgt nachfolgend für die Fragestellungen der Dossierbewertung A17-18 getrennt, und zwar

- in Abschnitt 2.1 für Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD
- in Abschnitt 2.2 für Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs.

In Abschnitt 2.3 werden abschließend die Ergebnisse der Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A17-18 und des vorliegenden Addendums zusammengefasst.

### **2.1 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD**

Die Studie ORAL STANDARD war bereits Grundlage für die Dossierbewertung A17-18 [1]. Angaben zu Studien- und Patientencharakteristika sind der Dossierbewertung zu entnehmen.

Tabelle 1 und Tabelle 2 beschreiben die Studie ORAL STRATEGY zur Nutzenbewertung.



Tabelle 1: Charakterisierung der Studie ORAL STRATEGY – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ORAL STRATEGY	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unzureichendem Ansprechen unter MTX</li> <li>▪ einer kontinuierlichen Einnahme von MTX seit ≥ 4 Monaten</li> <li>▪ oraler Applikation von MTX (15 mg bis 25 mg wöchentlich) ≥ 6 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation (Umstellung von parenteralem MTX auf orales MTX seit ≥ 6 Wochen)</li> </ul>	Tofacitinib 5 mg BID (N = 386) <sup>b</sup> Tofacitinib 5 mg BID + MTX (N = 378) Adalimumab 40 mg + MTX (N = 388) Davon relevante ausgewertete Teilpopulation <sup>c</sup> : Tofacitinib 5 mg BID + MTX (n = 241) Adalimumab 40 mg + MTX (n = 216)	Screening: bis zu 52 Tage Behandlung: 12 Monate Beobachtung: 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Sicherheit)	186 Zentren in Argentinien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Chile, Estland, Israel, Kanada, Korea, Lettland, Litauen, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 08/2014–12/2016	primär: ▪ ACR 50 zu Monat 6 sekundär: ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. c: Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprechen. ACR50: American College of Rheumatology; BID: zweimal täglich; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Intervention	Vergleich
ORAL STRATEGY	Tofacitinib 5 mg oral, 2-mal/Tag (morgens und abends im Abstand von 12 Stunden) für 12 Monate + Placebo subkutan (Injektionen), alle 2 Wochen für 12 Monate	Adalimumab 40 mg subkutan, alle 2 Wochen für 12 Monate + Placebo oral (Tabletten), 2-mal/Tag (morgens und abends im Abstand von 12 Stunden) für 12 Monate
<p><b>Vor- und Begleitmedikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MTX: Fortführung der seit <math>\geq 4</math> Monaten bestehenden MTX-Therapie (15-25 mg/Woche), Umstellung von parenteraler zu oraler MTX-Therapie in stabiler Dosis <math>\geq 6</math> Wochen vor Gabe der ersten Studienmedikation</li> <li>▪ Folsäure Supplement</li> <li>▪ Zoster-Impfstoff: Visite 1 (28 Tage vor der ersten Studienmedikation) bei Patientinnen und Patienten <math>\geq 50</math> Jahre</li> <li>▪ Auffrischung aller empfohlenen Impfungen vor Studienbeginn wird empfohlen</li> <li>▪ NSAIDs, Analgetika<sup>a</sup> und orale Kortikosteroide (<math>\leq 10</math> mg Prednison oder Äquivalent): erlaubt in stabiler Dosis <math>\geq 4</math> Wochen vor der ersten Studienmedikation; Dosis konnte aus Sicherheitsgründen angepasst werden</li> <li>▪ i. a. Kortikosteroide waren ab der Studiervisite zu Monat 6 erlaubt (in <math>\leq 2</math> Gelenken)</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i. m. und i. v. Kortikosteroide, Biologika<sup>b</sup> und DMARDs (exkl. MTX)<sup>b</sup></li> <li>▪ CYP3A- und CYP2C16-Inhibitoren und CYP3A-Induktoren</li> </ul>		
<p>a: Folgende Gesamtdosierungen durften nicht überschritten werden: Paracetamol: lokal zugelassene Dosierung; Opiate: <math>\geq 30</math> mg/Tag Morphin (oral); als Rescue-Therapie war eine Gabe von Opiaten/Paracetamol an <math>\leq 10</math> aufeinanderfolgenden Tagen möglich, andernfalls musste die Studie abgebrochen werden</p> <p>b: Biologika und DMARDs (exkl. MTX) mussten 4 bis 20 Wochen bzw. 1 Jahr (Rituximab) vor Studienbeginn abgesetzt werden.</p> <p>DMARDs: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; exkl.: exklusive, i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; NSAID: nicht steroidaler Entzündungshemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Die Studie ORAL STRATEGY ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie der Phase III. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben.

Insgesamt wurden 1152 Patientinnen und Patienten auf die Arme Tofacitinib (386 Patientinnen und Patienten), Tofacitinib + MTX (378 Patientinnen und Patienten) und Adalimumab + MTX (388 Patientinnen und Patienten) randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind die Studienarme Tofacitinib + MTX sowie Adalimumab + MTX relevant, sodass sich die nachfolgende Beschreibung nur auf diese beiden Studienarme bezieht.

Im Interventionsarm wurde Tofacitinib zulassungsgemäß 2-mal täglich als 5 mg Tablette oral verabreicht, alle 2 Wochen erfolgte eine subkutane Placebo-Injektion. Im Vergleichsarm erfolgte zulassungsgemäß alle 2 Wochen eine subkutane Adalimumab-Injektion, 2-mal

täglich wurde Placebo als Tablette oral verabreicht. Alle Patientinnen und Patienten erhielten begleitend eine orale MTX-Therapie.

Die geplante Behandlungszeit betrug 12 Monate.

Der primäre Endpunkt der Studie ORAL STRATEGY war die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien um 50 % (ACR50) von Studienbeginn bis Monat 6. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen erhoben.

### **Relevante Teilpopulation für Fragestellung 2**

Für die Fragestellung 2 ist jeweils die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen. Somit umfassen die relevanten Teilpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY die Patientinnen und Patienten, die ausschließlich gegenüber dem cDMARD MTX ein unzureichendes Ansprechen gezeigt haben (zu den Prognosefaktoren der Patienten siehe Abschnitt Patientencharakteristika).

Diese relevanten Teilpopulationen umfassen nach Angaben des pU 81 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 76 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ORAL STANDARD (siehe auch Dossierbewertung A17-18), sowie 241 bzw. 216 Patientinnen und Patienten in den entsprechenden Studienarmen der Studie ORAL STRATEGY.

Der pU liefert für die relevanten Teilpopulationen Ergebnisse für den Datenschnitt zu Monat 12.

### **Patientencharakteristika**

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie ORAL STRATEGY. Die Angaben für die Studie ORAL STANDARD sind der Dossierbewertung A17-18 zu entnehmen.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX
<b>Charakteristika</b>		
<b>Kategorie</b>		
<b>ORAL STRATEGY</b>	N <sup>a</sup> = 241	N <sup>a</sup> = 216
Alter [Jahre], MW (SD)	51 (14)	51 (13)
Geschlecht [w / m], %	83 / 17	82 / 18
Region, n (%)		
Europa	109 (45,2)	90 (41,7)
USA / Kanada	48 (19,9)	41 (19,0)
Lateinamerika	63 (26,1)	62 (28,7)
Sonstige	21 (8,7)	23 (10,6)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	7,1 (6,7)	7,9 (7,6)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke <sup>b</sup> , MW (SD)	16,2 (6,3)	15,7 (6,8)
Anzahl geschwollener Gelenke <sup>b</sup> , MW (SD)	12,2 (5,6)	11,3 (5,3)
Rheumafaktor-Status, n (%)		
positiv	103 (42,7)	98 (45,4)
negativ	70 (29,0)	52 (24,1)
unbekannt	68 (28,2)	66 (30,6)
ACPA-Status, n (%)		
positiv	126 (52,3)	114 (52,8)
negativ	48 (19,9)	39 (18,1)
unbekannt	67 (27,8)	63 (29,2)
DAS28-4(ESR), n (%)		
< 2,6	0 (0)	0 (0)
2,6 – 3,2	0 (0)	0 (0)
> 3,2 – ≤ 5,1	12 (5,0)	20 (9,3)
≥ 5,1	227 (94,2)	194 (89,8)
unbekannt	2 (0,8)	2 (0,9)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch <sup>c</sup> , n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: basierend auf 28 Gelenken</p> <p>c: Studienabbruch in der Gesamtpopulation: Tofacitinib n = 73 (19,4 %) von 376; Adalimumab n = 74 (19,2 %) von 386</p> <p>ACPA: Antikörper gegen citrullinierte Peptide; DAS28: Disease-Activity-Score-28;  ESR: Erythrozytensedimentationsrate; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index;  k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;  SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen der Studie ORAL STANDARD in der relevanten Teilpopulation insgesamt ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 51 Jahre alt. Es wurden in beiden Armen deutlich mehr Frauen (> 80 %) als Männer eingeschlossen.

Mindestens die Hälfte der Patientinnen und Patienten war seropositiv (positiver Rheumafaktor-Serostatus und / oder positiver Antikörper-gegen-citrullinierte-Peptide [ACPA]-Serostatus). Alle Patientinnen und Patienten wiesen eine mittelschwere bis hohe Krankheitsaktivität auf (Disease-Activity-Score-28-4-Erythrozytensedimentationsrate [DAS28-4 ESR] > 3,2). Die Verteilung der Krankheitsmerkmale zeigt, dass es sich in beiden Studienarmen um Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren handelt.

Es liegen keine Angaben zu Studienabbrüchen für die relevante Teilpopulation vor.

### Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ORAL STANDARD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ORAL STRATEGY ebenso wie für die Studie ORAL STANDARD als niedrig eingestuft.

### 2.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

#### Eingeschlossene Endpunkte und Verzerrungspotenzial

In die Bewertung sollten grundsätzlich die gleichen patientenrelevanten Endpunkte eingehen, wie in die Bewertung A17-18 [1]. In der Studie ORAL STRATEGY wurde darüber hinaus der patientenrelevante Endpunkt Gesundheitszustand (erfasst über die visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D]) erhoben.

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte Daten für die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studien zur Verfügung stehen. Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie	Endpunkte																
	Gesamt mortalität	Remission (CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3, boolesche Definition)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2, DAS28-4 CRP ≤ 3,2, CDAI ≤ 10, SDAI ≤ 11)	Druckschmerzhafte Gelenke <sup>a</sup>	Geschwollene Gelenke <sup>a</sup>	Schmerz (VAS)	Krankheitsaktivität (VAS)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen <sup>b</sup>	Schwerwiegende Infektionen <sup>c</sup>	
ORAL STANDARD	nein <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja	nein <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	
ORAL STRATEGY	nein <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	nein <sup>g</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	

a: basierend auf 28 Gelenken  
 b: jedwedes UE der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“  
 c: jedwedes SUE der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“  
 d: Der pU legt keine Daten für die Teilpopulation vor.  
 e: Endpunkt wurde in der Studie ORAL STANDARD nicht erhoben  
 f: Die vorliegenden Daten sind nicht verwertbar, zur Begründung siehe Dossierbewertung A17-18 [1].  
 g: Endpunkt wurde in der Studie ORAL STRATEGY nicht erhoben

CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität	Remission (CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3, boolesche Definition)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2, DAS28-4 CRP ≤ 3,2, DAS, CDAI ≤ 10, SDAI ≤ 11)	Druckschmerzhafte Gelenke <sup>a</sup>	Geschwollene Gelenke <sup>a</sup>	Schmerz (VAS)	Krankheitsaktivität (VAS)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen <sup>b</sup>	Schwerwiegende Infektionen <sup>c</sup>
ORAL STANDARD	N	– <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	– <sup>f</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	– <sup>g</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>i</sup>	N	H <sup>i</sup>	H <sup>i</sup>
ORAL STRATEGY	N	– <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	– <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	– <sup>h</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>i</sup>	N	H <sup>i</sup>	H <sup>i</sup>

a: basierend auf 28 Gelenken  
b: jedwedes UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“  
c: jedwedes SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“  
d: Der pU legt keine Daten für die Teilpopulation vor  
e: hoher Anteil ersetzter Werte (> 15 %)  
f: Endpunkt wurde in der Studie ORAL STANDARD nicht erhoben  
g: Die vorliegenden Daten sind nicht verwertbar, zur Begründung siehe Dossierbewertung A17-18 [1].  
h: Endpunkt wurde in der Studie ORAL STRATEGY nicht erhoben  
i: unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten, die unvollständig beobachtet wurden

CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; H: hoch; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus



Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE in beiden Studien als niedrig eingestuft, für alle anderen Endpunkte, für die Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorlagen, als hoch.

Für alle Endpunkte zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial in beiden Studien als hoch eingestuft, da der Anteil an ersetzten Werten > 15 % beträgt. Allerdings sind die Auswirkungen der Ersetzungen nicht abschätzbar, sodass keine adäquate Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips gegeben ist. Für die UE-Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Infektionen und schwerwiegende Infektionen ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aus den unklaren Anteilen nicht vollständig beobachteter Patientinnen und Patienten.

### **Ergebnisse**

Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen die Zusammenfassung der Ergebnisse zum Vergleich von Tofacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen.

Die Daten der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY werden metaanalytisch zusammengefasst. In der vorliegenden Datensituation wird auf Modelle mit festem Effekt zurückgegriffen. Die Modelle mit zufälligen Effekten, die vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme ebenfalls vorgelegt werden, zeigen keine qualitativ anderen Ergebnisse.

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

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
ORAL STANDARD	79	0 (0)	75	k. A. <sup>a</sup>	–
ORAL STRATEGY	241	k. A. <sup>b</sup>	216	0 (0)	–
<b>Morbidität – Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung</b>					
Remission					
CDAI ≤ 2,8					
ORAL STANDARD	79	12 (15,2)	75	7 (9,3)	1,63 [0,68; 3,91]; 0,288
ORAL STRATEGY	241	40 (16,6)	216	41 (19,0)	0,87 [0,59; 1,30]; 0,505
Gesamt <sup>c</sup>					0,98 [0,69; 1,40]; 0,919
SDAI ≤ 3,3					
ORAL STANDARD	79	12 (15,2)	75	6 (8,0)	1,90 [0,75; 4,80]; 0,176
ORAL STRATEGY	241	35 (14,5)	216	38 (17,6)	0,83 [0,54; 1,26]; 0,372
Gesamt <sup>c</sup>					0,97 [0,66; 1,41]; 0,868
boolesche Definition					
ORAL STANDARD	79	7 (8,9)	75	4 (5,3)	1,66 [0,51; 5,45]; 0,402
ORAL STRATEGY	241	30 (12,5)	216	28 (13,0)	0,96 [0,59; 1,55]; 0,869
Gesamt <sup>c</sup>					1,05 [0,67; 1,63]; 0,843
niedrige Krankheitsaktivität					
DAS28-4 (ESR ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	70	16 (22,9)	64	19 (29,7)	0,77 [0,43; 1,36]; 0,530
ORAL STRATEGY	241	65 (27,0)	216	79 (36,6)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,028
Gesamt <sup>c</sup>					0,74 [0,58; 0,95]; 0,018
DAS28-4 (CRP ≤ 3,2)					
ORAL STANDARD	79	40 (50,6)	75	34 (45,3)	1,12 [0,80; 1,55]; 0,512
ORAL STRATEGY	241	113 (46,9)	216	118 (54,6)	0,86 [0,72; 1,03]; 0,098
Gesamt <sup>c</sup>					0,91 [0,78; 1,07]; 0,272
SDAI ≤ 11					
ORAL STANDARD	79	39 (49,4)	75	32 (42,7)	1,16 [0,82; 1,63; 0,407
ORAL STRATEGY	241	121 (50,2)	216	118 (54,6)	0,92 [0,77; 1,09]; 0,344
Gesamt <sup>c</sup>					0,97 [0,83; 1,13]; 0,690

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)  
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität – Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung</b>					
CDAI $\leq$ 10					
ORAL STANDARD	79	40 (50,6)	75	30 (40,0)	1,27 [0,89; 1,80]; 0,190
ORAL STRATEGY	241	122 (50,6)	216	116 (53,7)	0,94 [0,79; 1,12]; 0,510
Gesamt <sup>c</sup>					1,01 [0,86; 1,18]; 0,925
druckschmerzhaftes Gelenke <sup>d</sup> ( $\leq$ 1)					
ORAL STANDARD	79	24 (30,4)	75	22 (29,3)	1,04 [0,64; 1,68]; 0,922
ORAL STRATEGY	241	87 (36,1)	216	85 (39,4)	0,92 [0,72; 1,16]; 0,474
Gesamt <sup>c</sup>					0,94 [0,76; 1,16]; 0,575
geschwollene Gelenke <sup>d</sup> ( $\leq$ 1)					
ORAL STANDARD	79	36 (45,6)	75	34 (45,3)	1,01 [0,71; 1,42]; > 0,999
ORAL STRATEGY	241	123 (51,0)	216	119 (55,1)	0,93 [0,78; 1,10]; 0,385
Gesamt <sup>c</sup>					0,94 [0,81; 1,10]; 0,462
Fatigue (FACIT-Fatigue) <sup>e</sup>					
ORAL STANDARD	79	37 (46,8)	75	41 (54,7)	0,86 [0,63; 1,17]; 0,515
ORAL STRATEGY	241	150 (62,2)	216	124 (57,4)	1,08 [0,93; 1,26]; 0,295
Gesamt <sup>c</sup>					1,03 [0,90; 1,18]; 0,683
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) <sup>f</sup>					
ORAL STANDARD	79	49 (62,0)	75	49 (65,3)	0,95 [0,75; 1,21]; 0,718
ORAL STRATEGY	241	150 (62,4)	216	143 (66,2)	0,94 [0,82; 1,08]; 0,377
Gesamt <sup>c</sup>					0,94 [0,84; 1,06]; 0,945
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)					
ORAL STANDARD	83	61 (73,5)	78	53 (67,9)	–
ORAL STRATEGY	241	140 (58,1)	216	139 (64,4)	–
SUE					
ORAL STANDARD	83	13 (15,7)	78	4 (5,1)	3,05 [1,04; 8,97]; 0,030
ORAL STRATEGY	241	17 (7,1)	216	13 (6,0)	1,17 [0,58; 2,36]; 0,656
Gesamt <sup>c</sup>					1,61 [0,91; 2,85]; 0,104
Abbruch wegen UE					
ORAL STANDARD	83	8 (9,6)	78	5 (6,4)	1,50 [0,51; 4,40]; 0,532
ORAL STRATEGY	241	14 (5,8)	216	23 (10,7)	0,55 [0,29; 1,03]; 0,063
Gesamt <sup>c</sup>					0,71 [0,42; 1,22]; 0,217

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
Infektionen <sup>g</sup>					
ORAL STANDARD	83	35 (42,2)	78	25 (32,1)	1,32 [0,87; 1,98]; 0,224
ORAL STRATEGY	241	68 (28,2)	216	62 (28,7)	0,98 [0,73; 1,32]; 0,908
Gesamt <sup>c</sup>					1,08 [0,85; 1,37]; 0,539
schwerwiegende Infektionen <sup>h</sup>					
ORAL STANDARD	83	3 (3,6 <sup>i</sup> )	78	0 (0) <sup>i</sup>	6,58 [0,35; 125,43] <sup>j</sup> ; k. A.
ORAL STRATEGY	241	7 (2,9 <sup>i</sup> )	216	5 (2,3 <sup>i</sup> )	1,25 [0,40; 3,90]; k. A.
Gesamt <sup>c</sup>					1,73 [0,63; 4,78]; 0,291
a: maximal 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat					
b: maximal 2 Patientinnen oder Patienten im Tofacitinib-Arm, es ist unklar, ob die Todesfälle in dieser Teilpopulation auftraten					
c: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel					
d: basierend auf 28 Gelenken					
e: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 4$ Punkte					
f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte					
g: jedwedes UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“					
h: jedwedes SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“					
i: eigene Berechnung					
j: eigene Berechnung mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen					
ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)  
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SF-36v2 akut <sup>e</sup>							
körperlicher Summenscore							
ORAL STANDARD	79	33,3 (7,8)	8,2 (8,4) <sup>f</sup>	75	31,8 (6,5)	9,0 (7,9) <sup>f</sup>	0,91 [-1,58; 3,41]; 0,472
ORAL STRATEGY	199	31,9 (6,9)	9,2 (7,9)	173	31,9 (7,6)	8,5 (8,6)	0,63 [-0,86; 2,11]; 0,407
Gesamt <sup>d</sup>							0,70 [-0,57; 1,98]; 0,280
psychischer Summenscore							
ORAL STANDARD	79	39,7 (12,8)	4,3 (9,0) <sup>f</sup>	75	39,9 (11,6)	3,6 (11,2) <sup>f</sup>	0,81 [-2,22; 3,84]; 0,597
ORAL STRATEGY	199	38,5 (10,9)	6,5 (10,2)	173	39,2 (11,5)	6,8 (11,5)	-0,85 [-2,65; 0,95]; 0,354
Gesamt <sup>d</sup>							-0,42 [-1,96; 1,13]; 0,597
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, Region, Baselinewert; zufälliger Effekt: Patient)							
c: Höhere Werte bedeuten eine Verschlechterung.							
d: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt mit inverser Varianz							
e: Höhere Werte bedeuten jeweils eine Verbesserung.							
f: basierend auf Patientinnen und Patienten, für die zu Monat 12 Werte vorlagen, N = 59 (75 %) vs. N = 61 (77 %)							
EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36 –Version 2 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib liegen 2 relevante Studien vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE kann daher in Anbetracht des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle weiteren Endpunkte können wegen des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden

## ***Mortalität***

### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine verwertbaren Daten für die Teilpopulation vor. In der Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD ist in den relevanten Studienarmen während der Beobachtungszeit nur 1 Patientin oder Patient im Adalimumab-Arm verstorben. In der Studie ORAL STRATEGY sind in der Gesamtpopulation während der Beobachtungszeit 2 Patientinnen oder Patienten im Tofacitinib-Arm verstorben. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## ***Morbidität***

### *Remission*

Für den Endpunkt Remission zeigt sich für alle Operationalisierungen (Clinical Disease Activity Index [CDAI]  $\leq 2,8$ , Simplified Disease Activity Index [SDAI]  $\leq 3,3$  und boolesche Definition) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Niedrige Krankheitsaktivität*

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich für die Operationalisierung Disease-Activity-Score-28-4-Erythrozytensedimentationsrate (DAS28-4 ESR)  $\leq 3,2$  in der Studie ORAL STRATEGY und der Metaanalyse beider Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib + MTX. Dieser Effekt wird weder von der Operationalisierung DAS28-4-C-reaktives-Protein (DAS28-4 CRP)  $\leq 3,2$  noch von den Operationalisierungen SDAI  $\leq 11$  oder CDAI  $\leq 10$  bestätigt. Letztere (CDAI  $\leq 10$ ) beinhaltet als einzige Operationalisierung keine Erhebung eines Entzündungsparameters (CRP oder Blutsenkungsgeschwindigkeit) und ist daher unbeeinflusst von substanzspezifischen Effekten auf diese Laborwerte ohne klinisches Korrelat.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke*

Für die Endpunkte druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke zeigt sich für die Anzahl der Responder ( $\leq 1$  druckschmerzhafte / geschwollenes Gelenk) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Schmerz (VAS)*

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Krankheitsaktivität (VAS)*

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Fatigue (FACIT-Fatigue)*

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich für die Anzahl der Responder (Verbesserung  $\geq 4$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)*

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um  $\geq 0,22$  Punkte) zeigt sich für die Anzahl der Responder kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Schlafprobleme (MOS Schlafscore)*

Für den Endpunkt Schlafprobleme (MOS Schlafscore) liegen für die Studie ORAL STANDARD keine verwertbaren Daten vor. In der Studie STRATEGY wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut – körperlicher Summenscore und psychischer Summenscore*

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut zeigen sich für die mittlere Veränderung jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.



### ***Nebenwirkungen***

#### ***SUE, Abbruch wegen UE und Infektionen***

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen (UE beziehungsweise SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### ***Weitere spezifische UE***

Der pU legt für keine der beiden relevanten Studien eine vollständige Auswertung der UE auf SOC- und PT-Ebene für die relevante Teilpopulation vor.

### ***Subgruppen und andere Effektmodifikatoren***

In der Dossierbewertung A17-18 [1] zeigte sich für die Studie ORAL STANDARD nur für das Subgruppenmerkmal Alter eine fazitrelevante Effektmodifikation, und zwar für den Endpunkt SUE. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird die Subgruppenbetrachtung im vorliegenden Addendum auf das Merkmal Alter beschränkt.

Für die Studie ORAL STRATEGY liegt für Fragestellung 2 für keinen der Endpunkte mit verwertbaren Daten eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Alter (p-Wert < 0,05) vor. Entsprechend zeigt sich für den Endpunkt SUE kein konsistentes Bild zwischen den Studien: In der ORAL STANDARD liegt für die Patientinnen und Patienten  $\leq 65$  Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib vor. In der größeren Studie ORAL STRATEGY zeigt sich zwar ebenfalls eine negative Effektrichtung, allerdings ist die Schätzung unpräzise und das Ergebnis nicht statistisch signifikant (Tabelle 9 und Abbildung 1 in Anhang A). In der Gesamtschau ergibt sich kein Nachweis einer Effektmodifikation für das Merkmal Alter, so dass auf eine nach Subgruppen getrennte Ableitung von Effekten verzichtet wird.

Tabelle 9: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Endpunkt Merkmal Subgruppe Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>SUE</b>						
Alter						
≤ 65						
ORAL STANDARD	64	12 (18,8)	66	2 (3,0)	6,19 [1,44; 26,56]	0,004 <sup>a</sup>
ORAL STRATEGY	210	13 (6,2)	187	10 (5,4)	1,16 [0,52; 2,58]	0,732 <sup>a</sup>
> 65						
ORAL STANDARD	19	1 (5,3)	12	2 (16,7)	0,32 [0,03; 3,12]	0,409 <sup>a</sup>
ORAL STRATEGY	31	4 (12,9)	29	3 (10,3)	1,25 [0,30; 5,10]	0,803 <sup>a</sup>
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

### 2.1.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, auf Endpunktebene hergeleitet (siehe Tabelle 10). Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patientinnen und Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität	Anteil: k. A. <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Remission		
CDAI ≤ 2,8	Anteil: 15,2–16,6 % vs. 9,3–19,0 % <sup>d</sup> RR: 0,98 [0,69; 1,40]; p = 0,919	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SDAI ≤ 3,3	Anteil: 14,5–15,2 % vs. 8,0–17,6 % <sup>d</sup> RR: 0,97 [0,66; 1,41]; p=0,868	
boolesche Definition	Anteil: 8,9–12,5 % vs. 5,3–13,0 % <sup>d</sup> RR: 1,05 [0,67; 1,63]; p=0,843	
niedrige Krankheitsaktivität		
DAS28-4 ESR ≤ 3,2	Anteil: 22,9–27,0 % vs. 29,7–36,6 % <sup>d</sup> RR: 0,74 [0,58; 0,95]; p = 0,018	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
DAS28-4 CRP ≤ 3,2	Anteil: 46,9–50,6 % vs. 45,3–54,6 % <sup>d</sup> RR: 0,91 [0,78; 1,07]; 0,272	
CDAI ≤ 10	Anteil: 50,6 % vs. 40,0–53,7 % <sup>d</sup> RR: 1,01 [0,86; 1,18]; p=0,925	
SDAI ≤ 11	Anteil: 49,4–50,2 % vs. 42,7–54,6 % <sup>d</sup> RR: 0,97 [0,83; 1,13]; p=0,690	
druckschmerzhaftes Gelenke (≤ 1)	Anteil: 30,4–36,1 % vs. 29,3–39,4 % <sup>d</sup> RR: 0,94 [0,76; 1,16]; p = 0,575	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
geschwollene Gelenke (≤ 1)	Anteil: 45,6–51,0 % vs. 45,3–55,1 % <sup>d</sup> RR: 0,94 [0,81; 1,10]; p = 0,462	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (VAS)	mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 12: –29,7––33,4 vs. –29,1––33,5 <sup>e</sup> MD: –0,92 [–4,73; 2,89]; p = 0,636	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsaktivität (VAS)	mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 12: –29,6––32,6 vs. –28,0––32,1 <sup>d</sup> MD: –0,21 [–4,07; 3,64]; p = 0,914	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-F) <sup>e</sup>	Anteil: 46,8–62,2 % vs. 54,7–57,4 % <sup>d</sup> RR: 1,03 [0,90; 1,18]; p = 0,683	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patientinnen und Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Morbidität (Fortsetzung)</b>		
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) <sup>f</sup>	Anteil: 62,0–62,4 % vs. 65,3–66,2 % <sup>d</sup> RR: 0,94 [0,84; 1,06]; p = 0,945	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D (VAS)	keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36v2 akut		
körperlicher Summenscore	mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 12: 8,2–9,2 vs. 8,5–9,0 <sup>d</sup> MD: 0,70 [–0,57; 1,98]; p = 0,280	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore	mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 12: 4,3–6,5 vs. 3,6–6,8 <sup>d</sup> MD: –0,42 [–1,96; 1,13]; p = 0,597	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE	Anteil: 7,1–15,7 % vs. 5,1–6,0 % <sup>d</sup> RR: 1,61 [0,91; 2,85]; p = 0,104	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Anteil: 5,8–9,6 % vs. 6,4–10,7 % <sup>d</sup> RR: 0,71 [0,42; 1,22]; p = 0,217	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen	Anteil: 28,2–42,2 % vs. 28,7–32,1% <sup>d</sup> RR: 1,08 [0,85; 1,37]; p = 0,539	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen	Anteil: 2,9–3,6 % vs. 0–2,3 % <sup>d</sup> RR: 1,73 [0,63; 4,78]; p = 0,291	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>0</sub>).</p> <p>c: Der pU hat für diesen Endpunkt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorgelegt.</p> <p>d: minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>e: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte</p> <p>f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um <math>\geq 0,22</math> Punkte</p> <p>g: Für die Studie ORAL STANDARD hat der pU für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorgelegt, in der Studie ORAL STRATEGY wurde der Endpunkt nicht erhoben.</p> <p>h: In der Studie ORAL STANDARD wurde der Endpunkt nicht erhoben, für die Studie ORAL STRATEGY hat der pU für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorgelegt.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease-Activity-Score-28; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus.</p>
--

### Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Tabelle 11 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (Fragestellung 2)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
MTX: Methotrexat	

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen und ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### 2.1.3 Liste der eingeschlossenen Studien

#### ORAL STRATEGY

Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10093): 457-468.

Pfizer. An Efficacy And Safety Study Evaluating Tofacitinib With And Without Methotrexate Compared To Adalimumab With Methotrexate [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 31.05.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187055>.

Pfizer, Inc. . 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 [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 31.05.2017]. URL: [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).

Pfizer. 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; study A3921187 ; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Pfizer. 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; study A3921187 ; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

#### ORAL STRATEGY

Die Quellen zur Studie ORAL STANDARD sind der Dossierbewertung A17-18 [1] zu entnehmen.

### 2.2 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit mehreren klassischen DMARDs

Tabelle 12 beschreibt die Studie ORAL STRATEGY mit der für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulation. Die Beschreibung der Studie ORAL STANDARD ist der Dossierbewertung A17-18 zu entnehmen.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studie ORAL STRATEGY – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ORAL STRATEGY	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unzureichendem Ansprechen unter MTX</li> <li>▪ einer kontinuierlichen Einnahme von MTX seit ≥ 4 Monaten</li> <li>▪ oraler Applikation von MTX (15 mg bis 25 mg wöchentlich) ≥ 6 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation (Umstellung von parenteralem MTX auf orales MTX seit ≥ 6 Wochen)</li> </ul>	Tofacitinib 5 mg BID (N = 386) <sup>b</sup> Tofacitinib 5 mg BID + MTX (N = 378) Adalimumab 40 mg + MTX (N = 388) Davon relevante ausgewertete Teilpopulation <sup>c</sup> : Tofacitinib 5 mg BID + MTX (n = 106) Adalimumab 40 mg + MTX (n = 135)	Screening: bis zu 52 Tagen Behandlung: 12 Monate Beobachtung: 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Sicherheit)	186 Zentren in Argentinien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Chile, Estland, Israel, Kanada, Korea, Lettland, Litauen, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 08/2014–12/2016	primär: ▪ ACR 50 zu Monat 6 sekundär: ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. c: Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARD ansprechen. ACR50: American College of Rheumatology; BID: zweimal täglich; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Die Charakterisierung der Studie ORAL STRATEGY inklusive der Charakterisierung der Interventionen wird in Abschnitt 2.1.1 beschrieben.

### **Relevante Teilpopulation für Fragestellung 3**

Für die Fragestellung 3 sind die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY relevant, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs ansprachen. Diese relevanten Teilpopulationen umfassen nach Angaben des pU 102 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 104 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ORAL STANDARD, sowie 106 bzw. 135 Patienten in den entsprechenden Studienarmen der Studie ORAL STRATEGY.

### **Patientencharakteristika**

Tabelle 13 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie ORAL STRATEGY.



Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie Charakteristika Kategorie	Tofacitinib + MTX	Adalimumab + MTX
<b>ORAL STRATEGY</b>	N <sup>a</sup> = 106	N <sup>a</sup> = 135
Alter [Jahre], MW (SD)	48 (13)	50 (13)
Geschlecht [w / m], %	86 / 14	86 / 14
Region, n (%)		
Europa	34 (32,1)	47 (34,8)
USA / Kanada	10 (9,4)	20 (14,8)
Lateinamerika	25 (23,6)	26 (19,3)
Sonstige	37 (34,9)	42 (31,1)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	7,6 (7,0)	8,0 (7,0)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,5 (0,7)	1,5 (0,7)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke <sup>b</sup> , MW (SD)	14,3 (6,5)	14,6 (6,6)
Anzahl geschwollener Gelenke <sup>b</sup> , MW (SD)	11,0 (5,8)	10,9 (5,7)
Rheumafaktor-Status, n (%)		
positiv	50 (47,2)	51 (37,8)
negativ	17 (16,0)	35 (25,9)
unbekannt	39 (36,8)	49 (36,3)
ACPA-Status, n (%)		
positiv	49 (46,2)	70 (51,9)
negativ	18 (17,0)	17 (12,6)
unbekannt	39 (36,8)	48 (35,6)
DAS28-4(ESR), n (%)		
< 2,6	0 (0)	0 (0)
2,6 – 3,2	0 (0)	0 (0)
> 3,2 – ≤ 5,1	5 (4,7)	11 (8,1)
≥ 5,1	99 (93,4)	121 (89,6)
unbekannt	2 (1,9)	3 (2,2)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch <sup>c</sup> , n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: basierend auf 28 Gelenke</p> <p>c: Studienabbruch in der Gesamtpopulation: Tofacitinib n = 73 (19,4 %) von 376; Adalimumab n = 74 (19,2 %) von 386</p> <p>ACPA: Antikörper gegen citrullinierte Peptide; DAS28: Disease-Activity-Score-28;  ESR: Erythrozytensedimentationsrate; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index;  k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;  SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen der Studie ORAL STRATEGY in der relevanten Teilpopulation insgesamt ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 49 Jahre alt. Es wurden in beiden Armen deutlich mehr Frauen (86 %) als Männer eingeschlossen.

Mindestens die Hälfte der Patientinnen und Patienten war seropositiv (positiver Rheumafaktor- und / oder positiver ACPA-Serostatus). Alle Patienten wiesen eine mittelschwere bis hohe Krankheitsaktivität auf (DAS28-4 ESR > 3,2). Die Verteilung der Krankheitsmerkmale zeigt, dass es sich in beiden Studienarmen um Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren handelt.

Es liegen keine Angaben zu Studienabbrüchen für die relevante Teilpopulation vor.

### **Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ORAL STRATEGY als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 2.1.1).

#### **2.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

##### **Eingeschlossene Endpunkte und Verzerrungspotenzial**

Für die Fragestellung 3 sollten die gleichen patientenrelevanten Endpunkte in die Bewertung eingehen, die für die Fragestellung 2 aufgeführt sind (siehe Abschnitt 2.1.1).

Für die Fragestellung 3 ist die Datenverfügbarkeit auf Endpunktebene mit derjenigen für die Fragestellung 2 identisch (Tabelle 5 in Abschnitt 2.1.1).

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität	Remission (CDAI ≤ 2,8, SDAI ≤ 3,3, boolesche Definition)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 ESR ≤ 3,2, DAS28-4 CRP ≤ 3,2, DAS, CDAI ≤ 10, SDAI ≤ 11)	Druckschmerzhafte Gelenke <sup>a</sup>	Geschwollene Gelenke <sup>a</sup>	Schmerz (VAS)	Krankheitsaktivität (VAS)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen <sup>b</sup>	Schwerwiegende Infektionen <sup>c</sup>
ORAL STANDARD	N	– <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>i</sup>	N	H <sup>i</sup>	H <sup>i</sup>
ORAL STRATEGY	N	– <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>i</sup>	N	H <sup>i</sup>	H <sup>i</sup>

a: basierend auf 28 Gelenken  
b: jedwede UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“  
c: jedwede SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“  
d: Der pU legt keine Daten für die Teilpopulation vor.  
e: hoher Anteil ersetzter Werte (> 15 %)  
f: Endpunkt wurde in der Studie ORAL STANDARD nicht erhoben  
g: Die vorliegenden Daten sind nicht verwertbar, zur Begründung siehe Dossierbewertung A17-18 [1].  
h: Endpunkt wurde in der Studie ORAL STRATEGY nicht erhoben  
i: unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten, die unvollständig beobachtet wurden

CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; H: hoch; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

**Ergebnisse**

Tabelle 15 und Tabelle 16 zeigen die Zusammenfassung der die Ergebnisse zum Vergleich von Tofacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARD (inklusive MTX) ansprachen.

Die Daten der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY werden metaanalytisch zusammengefasst. In der vorliegenden Datensituation wird auf Modelle mit festem Effekt zurückgegriffen. Die Modelle mit zufälligen Effekten, die vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme ebenfalls vorgelegt werden, zeigen keine qualitativ anderen Ergebnisse.

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

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)  
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Morbidität – Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung</b>					
CDAI ≤ 10					
ORAL STANDARD	100	42 (42,0)	103	37 (35,9)	1,17 [0,83; 1,65]; 0,376
ORAL STRATEGY	106	52 (49,1)	135	66 (48,9)	1,00 [0,77; 1,30]; 0,979
Gesamt <sup>c</sup>					1,07 [0,87; 1,31]; 0,540
druckschmerzhaftes Gelenke <sup>d</sup> (≤ 1)					
ORAL STANDARD	100	27 (27,0)	103	33 (32,0)	0,84 [0,55; 1,29]; 0,532
ORAL STRATEGY	106	38 (35,9)	135	50 (37,0)	0,97 [0,69; 1,36]; 0,850
Gesamt <sup>c</sup>					0,91 [0,70; 1,19]; 0,509
geschwollene Gelenke <sup>d</sup> (≤ 1)					
ORAL STANDARD	100	42 (42,0)	103	37 (35,9)	1,17 [0,83; 1,65]; 0,529
ORAL STRATEGY	106	55 (51,9)	135	65 (48,2)	1,08 [0,84; 1,39]; 0,563
Gesamt <sup>c</sup>					1,11 [0,91; 1,37]; 0,306
Fatigue (FACIT-Fatigue) <sup>e</sup>					
ORAL STANDARD	100	53 (53,0)	103	51 (49,5)	1,07 [0,82; 1,40]; 0,682
ORAL STRATEGY	106	56 (52,8)	135	75 (55,6)	0,95 [0,75; 1,20]; 0,675
Gesamt <sup>c</sup>					1,00 [0,84; 1,20]; 0,977
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) <sup>f</sup>					
ORAL STANDARD	100	56 (56,0)	103	65 (63,1)	0,89 [0,71; 1,11]; 0,326
ORAL STRATEGY	106	71 (67,0)	135	85 (63,0)	1,06 [0,88; 1,28]; 0,515
Gesamt <sup>c</sup>					0,98 [0,85; 1,14]; 0,810
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)					
ORAL STANDARD	103	75 (72,8)	104	78 (75,0)	–
ORAL STRATEGY	106	66 (62,3)	135	89 (65,9)	–
SUE					
ORAL STANDARD	103	17 (16,5)	104	13 (12,5)	1,32 [0,68; 2,58]; 0,531
ORAL STRATEGY	106	8 (7,6)	135	10 (7,4)	1,02 [0,42; 2,49]; 0,967
Gesamt <sup>c</sup>					1,20 [0,70; 2,05]; 0,507
Abbruch wegen UE					
ORAL STANDARD	103	13 (12,6)	104	16 (15,4)	0,82 [0,42; 1,62]; 0,682
ORAL STRATEGY	106	9 (8,5)	135	11 (8,2)	1,04 [0,45; 2,42]; 0,924
Gesamt <sup>c</sup>					0,90 [0,53; 1,53]; 0,709

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)  
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
Infektionen <sup>g</sup>					
ORAL STANDARD	103	37 (35,9)	104	40 (38,5)	0,93 [0,66; 1,33]; 0,769
ORAL STRATEGY	106	43 (40,6)	135	54 (40,0)	1,01 [0,74; 1,38]; 0,929
Gesamt <sup>c</sup>					0,98 [0,77; 1,23]; 0,849
schwerwiegende Infektionen <sup>h</sup>					
ORAL STANDARD	103	8 (7,8 <sup>i</sup> )	104	3 (2,9 <sup>i</sup> )	2,69 [0,73; 9,87]; k. A.
ORAL STRATEGY	106	5 (4,7 <sup>i</sup> )	135	3 (2,2 <sup>i</sup> )	2,12 [0,52; 8,68]; k. A.
Gesamt <sup>c</sup>					2,43 [0,93; 6,30]; 0,069
a: maximal 1 Patientin oder 1 Patient im Adalimumab-Arm, es ist unklar, ob der Todesfall in dieser Teilpopulation auftrat					
b: maximal 2 Patientinnen oder Patienten im Tofacitinib-Arm, es ist unklar, ob die Todesfälle in dieser Teilpopulation auftraten					
c: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel					
d: basierend auf 28 Gelenken					
e: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 4$ Punkte					
f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte					
g: jedwede UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“					
h: jedwedes SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“					
i: eigene Berechnung					
ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease-Activity-Score-28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

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

(Fortsetzung)



Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)  
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SF-36v2 akut <sup>f</sup>							
körperlicher Summenscore							
ORAL STANDARD	100	33,5 (7,91)	8,1 (8,02)	103	33,2 (6,78)	7,6 (7,65)	0,63 [-1,45; 2,71]; 0,551
ORAL STRATEGY	85	31,7 (7,15)	10,4 (8,51)	109	32,2 (7,24)	9,0 (8,07)	1,50 [-0,49; 3,49]; 0,139
Gesamt <sup>e</sup>							1,08 [-0,35; 2,52]; 0,139
psychischer Summenscore							
ORAL STANDARD	100	40,2 (10,29)	4,7 (10,76)	103	41,0 (11,96)	4,2 (10,66)	0,20 [-2,35; 2,75]; 0,878
ORAL STRATEGY	85	39,3 (11,65)	7,1 (11,64)	109	39,9 (11,0)	4,5 (10,20)	2,58 [0,16; 5,01]; 0,036
Gesamt <sup>e</sup>							1,45 [-0,31; 3,21]; 0,106
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: basierend auf Patientinnen und Patienten, für die zu Monat 12 Werte vorlagen							
c: aus einem Modell für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, Region, Baselinewert; zufälliger Effekt: Patient)							
d: Höhere Werte bedeuten eine Verschlechterung.							
e: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt mit inverser Varianz							
f: Höhere Werte bedeuten jeweils eine Verbesserung.							
EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36 –Version 2 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib liegen 2 relevante Studien vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE kann daher in Anbetracht des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal ein Beleg auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle weiteren Endpunkte können wegen des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

## ***Mortalität***

### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine verwertbaren Daten für die Teilpopulation vor. In der Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD ist in den relevanten Studienarmen während der Beobachtungszeit nur 1 Patientin oder Patient im Adalimumab-Arm verstorben. In der Studie ORAL STRATEGY sind in der Gesamtpopulation während der Beobachtungszeit 2 Patientinnen oder Patienten im Tofacitinib-Arm verstorben. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## ***Morbidität***

### *Remission*

Für den Endpunkt Remission zeigt sich für alle Operationalisierungen (CDAI  $\leq$  2,8, SDAI  $\leq$  3,3 und boolesche Definition) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Niedrige Krankheitsaktivität*

Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität zeigt sich für alle Operationalisierungen (DAS28-4 ESR  $\leq$  3,2, DAS28-4 CRP  $\leq$  3,2, SDAI  $\leq$  11, CDAI  $\leq$  10) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke*

Für die Endpunkte druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke zeigt sich für die Anzahl der Responder ( $\leq$  1 druckschmerzhaftes / geschwollenes Gelenk) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Schmerz (VAS)*

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Krankheitsaktivität (VAS)*

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib + MTX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g

betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Fatigue (FACIT-Fatigue)*

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich für die Anzahl der Responder (Verbesserung  $\geq 4$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)*

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung im HAQ-DI um  $\geq 0,22$  Punkte) zeigt sich für die Anzahl der Responder kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Schlafprobleme (MOS Schlafscore)*

Für den Endpunkt Schlafprobleme (MOS Schlafscore) liegen für die Studie ORAL STANDARD keine verwertbaren Daten vor. In der Studie ORAL STRATEGY wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *SF-36v2 akut – körperlicher Summenscore und psychischer Summenscore*

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 akut zeigen sich in den Metaanalysen für die mittlere Veränderung jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUE, Abbruch wegen UE und Infektionen*

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen (UE beziehungsweise SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Weitere spezifische UE*

Der pU legt für keine der beiden relevanten Studien eine vollständige Auswertung der UE auf SOC- und PT-Ebene für die relevante Teilpopulation vor.

***Subgruppen und andere Effektmodifikatoren***

In der Dossierbewertung A17-18 [1] zeigte sich für die Studie ORAL STANDARD ausschließlich für das Subgruppenmerkmal Alter eine fazitrelevante Effektmodifikation (Fragestellung 2). Für Fragestellung 3 zeigte sich für keins der Merkmale eine fazitrelevante Effektmodifikation. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird die Subgruppenbetrachtung im vorliegenden Addendum auf das Merkmal Alter beschränkt.

Für die Studie ORAL STRATEGY zeigt sich für Fragestellung 3 ebenso wie für die Studie ORAL STANDARD für keinen der Endpunkte mit verwertbaren Daten eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Alter (p-Wert < 0,05).

**2.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Im Folgenden wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprechen, auf Endpunktebene hergeleitet (siehe Tabelle 17). Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität	Anteil: k. A. <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Remission		
CDAI ≤ 2,8	Anteil: 14,0–25,5 % vs. 13,6–14,1 % <sup>d</sup> RR: 1,46 [0,96; 2,21]; p = 0,076	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SDAI ≤ 3,3	Anteil: 14,0–22,6 % vs. 13,3–16,5 % <sup>d</sup> RR: 1,26 [0,83; 1,91]; p=0,275	
boolesche Definition	Anteil: 11,0–17,9 % vs. 9,7–11,9 % <sup>d</sup> RR: 1,36 [0,83; 2,21]; p=0,222	
niedrige Krankheitsaktivität		
DAS28-4 ESR ≤ 3,2	Anteil: 18,7–29,3 % vs. 25,8–28,2 % <sup>d</sup> RR: 0,90 [0,65; 1,24]; 0,526	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
DAS28-4 CRP ≤ 3,2	Anteil: 44,0–45,3 % vs. 42,7–47,4 % <sup>d</sup> RR: 0,99 [0,80; 1,21]; 0,907	
CDAI ≤ 10	Anteil: 42,0–49,1 % vs. 35,9–48,9 % <sup>d</sup> RR: 1,07 [0,87; 1,31]; 0,540	
SDAI ≤ 11	Anteil: 45,0–48,1 vs. 35,9–48,9 % RR: 1,09 [0,88; 1,34]; 0,426	
druckschmerzhaftes Gelenke (≤ 1)	Anteil: 27,0–35,9 % vs. 32,0–37,0 % <sup>e</sup> RR: 0,91 [0,70; 1,19]; p = 0,509	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
geschwollene Gelenke (≤ 1)	Anteil: 42,0–51,9 % vs. 35,9–48,2 % <sup>d</sup> RR: 1,11 [0,91; 1,37]; p = 0,306	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (VAS)	mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 12: –32,1––33,9 vs. –28,3––29,4 <sup>d</sup> MD: –2,63 [–7,11; 1,85]; p = 0,249	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsaktivität (VAS)	mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 12: –34,5––36,3 vs. –26,7––28,1 <sup>d</sup> MD: –6,17 [–10,79–1,56]; p = 0,009 Hedges' g: –0,28 [–0,49; –0,07] <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue) <sup>f</sup>	Anteil: 52,8–53,0 % vs. 49,5–55,6 % <sup>d</sup> RR: 1,00 [0,84; 1,20]; p = 0,977	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX Anteil Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Morbidität (Fortsetzung)</b>		
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) <sup>g</sup>	Anteil: 56,0–67,0 % vs. 63,0–63,1 % <sup>d</sup> RR: 0,98 [0,85; 1,14]; p = 0,810	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlafprobleme (MOS Schlafscore)	keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D (VAS)	keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36v2 akut		
körperlicher Summenscore	mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 12: 8,1–10,4 vs. 7,6–9,0 <sup>d</sup> MD: 1,08 [–0,35; 2,52]; ; p = 0,139	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore	mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Monat 12: 4,7–7,1 vs. 4,2–4,5 <sup>d</sup> MD: 1,45 [–0,31; 3,21]; p = 0,106	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE	Anteil: 7,6–16,5 % vs. 7,4–12,5 % <sup>d</sup> RR: 1,20 [0,70; 2,05]; p = 0,507	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Anteil: 8,5–12,6 % vs. 8,2–15,4 % <sup>d</sup> RR: 0,90 [0,53; 1,53]; p = 0,709	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen	Anteil: 35,9–40,6% vs. 38,5–40,0 % <sup>d</sup> RR: 0,98 [0,77; 1,23]; p = 0,849	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen	Anteil: 4,7–7,8% vs. 2,2–2,9 % <sup>d</sup> RR: 2,43 [0,93; 6,30]; p = 0,069	höherer / geringerer Schaden nicht beleg

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fragestellung 3) (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>).</p> <p>c: Der pU hat für diesen Endpunkt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorgelegt.</p> <p>d: minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>e: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>f: Patienten mit Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte</p> <p>g: Patienten mit Verbesserung um <math>\geq 0,22</math> Punkte</p> <p>h: Für die Studie ORAL STANDARD hat der pU für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorgelegt, in der Studie ORAL STRATEGY wurde der Endpunkt nicht erhoben.</p> <p>i: In der Studie ORAL STANDARD wurde der Endpunkt nicht erhoben, für die Studie ORAL STRATEGY hat der pU für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorgelegt.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease-Activity-Score-28; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EULAR: European League Against Rheumatism; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus.</p>
--

### Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX (Fragestellung 3)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
MTX: Methotrexat	

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen, ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### 2.2.3 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Liste der eingeschlossenen Studien ist für Fragestellung 2 und 3 identisch (siehe Abschnitt 2.1.3).

### **2.3 Zusammenfassung**

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen aus der Dossierbewertung A17-18 für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprechen): Auf Basis der vorliegenden Daten zu den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigt sich für Patientinnen und Patienten  $\leq 65$  Jahre kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen, ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt. Für die anderen Fragestellungen ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A17-18 (siehe Tabelle 19).



Tabelle 19: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>c</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen	alternative klassische DMARDs (z. B. MTX, Leflunomid), sofern geeignet als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren <sup>c</sup> , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen	bDMARD in Kombination mit MTX ( <b>Adalimumab</b> oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen	bDMARD in Kombination mit MTX ( <b>Adalimumab</b> oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Zusatznutzen nicht belegt
4	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen	Wechsel der bDMARD-Therapie ( <b>Adalimumab</b> oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A17-18 sind **fett** markiert.

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

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-18 [online]. 28.07.2017 [Zugriff: 11.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 525). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-18\\_Tofacitinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-18_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Pfizer Pharma. Tofacitinib (XELJANZ): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 21.04.2017 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/287/>.
3. Pfizer Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 525: Tofacitinib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-18.
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.

**Anhang A – Subgruppenanalysen zum Endpunkt SUE**

Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

SUE

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

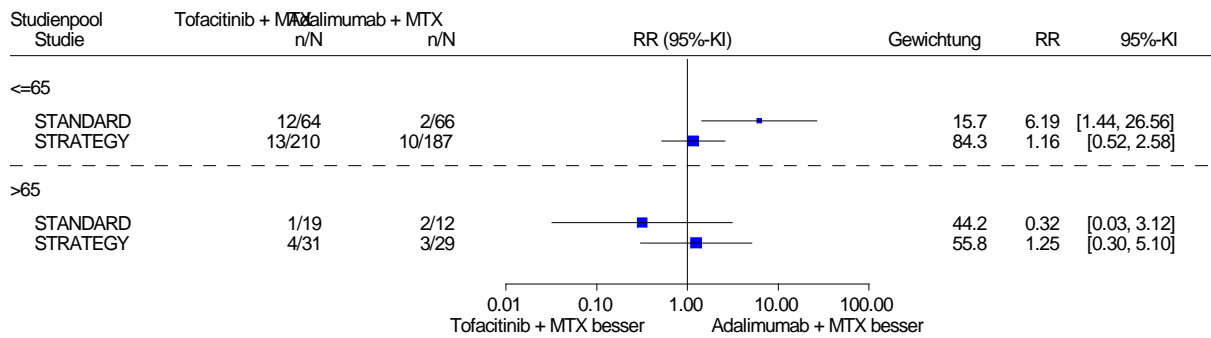


Abbildung 1: Datenlage der Relativen Risiken zu SUE aus den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, Subgruppenanalysen nach Alter (Fragestellung 2)