Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.04.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 18
Abkürzungsverzeichnis ... 85
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 88
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 89
4.2 Methodik ... 191
4.2.1 Fragestellung ... 191
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 194
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 199
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 199
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 199
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 200
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 202
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 202
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 205
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 205
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 206
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 220
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 223
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 225
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 228
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 230
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 230
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 230
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 230
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 238
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 241
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 244
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 246
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 246
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 271
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 273
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 276
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Mortalität“ – RCT ... 276
4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Morbidität“ – RCT ... 280
4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT ... 623
4.3.1.3.1.4 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT ... 684

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 808
4.3.1.3.2.1 A priori definierte Subgruppenanalysen – RCT ... 810
4.3.1.3.2.2 Post hoc definierte Subgruppenanalysen – RCT ... 811
4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen aus RCT ... 945
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 950
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 990
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 990
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 990
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 990
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 991
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 991
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 993
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 994
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 994
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 994
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 995
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 995
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 996
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 997
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 997
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 997
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 997
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 997
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 998
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 999
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 1000
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 1000
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 1003
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 1099
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 1100
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 1100
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 1100
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 1100
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 1101
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 1103
4.7 Referenzliste ... 1109
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 1121
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 1128

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 1132
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 1136
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 1158
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 1189
Anhang 4-G : Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung..... 1247

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien 90

Tabelle 4-2: Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für jede Einzelstudie sowie die Meta-Analyse auf Basis der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts gemäß IQWiG 98

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Belege für eine Effektmodifikation (Relatives Risiko [RR]/Mittelwertdifferenz [MD]) für die Gesamtpopulation in mindestens einer Studie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder in der Meta-Analyse auf Subgruppenebene 183

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Endpunkte mit Signifikanz in mindestens einer Studie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder in der Meta-Analyse 189

Tabelle 4-5: Anteil der Auswertungspopulation, die der relevanten Patientenpopulation des Befristungsdossier entsprechen 193

Tabelle 4-6: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien 194

Tabelle 4-7: Definition der EULAR-Response 210

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 231

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 245

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 247

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ 277

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 277

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten 280

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 282
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 283
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (niedrige Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 293
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts „DAS28-4(CRP)“ nach 12 Monaten 304
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „DAS28-4(CRP)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 305
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 307
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (niedrige Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 317
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „EULAR-Response“ nach 12 Monaten .. 327
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EULAR-Response“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 329
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „EULAR-Response (ESR)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 331
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „EULAR-Response (CRP)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 354
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten 374
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 376
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „ACR70 Response“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 378
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „ACR50 Response“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 388
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 398
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkt „SDAI“ nach 12 Monaten 408
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpuntk „SDAI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 409
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „SDAI ≤ 3,3 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 411
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 421
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „CDAI“ nach 12 Monaten 431
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „CDAI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 432

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „CDAI ≤ 2,8 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 434
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 444
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ nach 12 Monaten 454
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 455
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 456
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 466
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ nach 12 Monaten 469
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 470
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 471
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 481
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten 484
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 485
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 486
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 496
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten 499
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 500

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 502
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 512
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten 516
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel . 517
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 519
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 529
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts „FACIT-F“ nach 12 Monaten 533
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „FACIT-F“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 534
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 535
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „HAQ-DI“ nach 12 Monaten 545
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HAQ-DI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 546
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 548
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 558
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 568
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „WLQ“ nach 12 Monaten 578
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 579
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ – Indexscore“ nach 12 Monaten – Responderanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 580
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ – Dimensionen“ nach 12 Monaten – Responderanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 584
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 590
Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts „WPAI“ nach 12 Monaten 596
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WPAI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 597
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 599

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten ... 610

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 611

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 612

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 616

Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten ... 619

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 620

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 621

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts „SF-36“ nach 12 Monaten ... 623

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 625

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Komponentenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 626

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Komponentenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 636

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 646

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen gegenüber Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 665

Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate ... 684

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 685

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 686

Tabelle 4-97: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ bis 12 Monate ... 689

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 691

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 693

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 696

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 699

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Unerwünschtes Ereignis: Gelenkschwellung“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 702

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Hypertonie“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... 703

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 705

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 708

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Untersuchungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 711

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 713

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 716

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 717

Tabelle 4-110: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate“..... 727

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 728

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 729

Tabelle 4-113: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate..... 733

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 734

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 735

Tabelle 4-116: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate 739

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 740

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... 741

Tabelle 4-119: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate..... 744

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 745

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 746

Tabelle 4-122: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate“..... 749

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 750

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 751

Tabelle 4-125: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate 755

Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 756

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 757

Tabelle 4-128: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)” bis 12 Monate..... 761

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)” bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 762

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)” bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 763

Tabelle 4-131: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate 767
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 768
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 769
Tabelle 4-134: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ im Blut bis 12 Monate“ 773
Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ im Blut bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 774
Tabelle 4-136: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ im Blut bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 775
Tabelle 4-137: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate 779
Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 780
Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 782
Tabelle 4-140: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate 785
Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 786
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 787
Tabelle 4-143: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate 790
Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 791
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 792
Tabelle 4-146: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate 795
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 796

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 798

Tabelle 4-149: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ 802

Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 803

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 804

Tabelle 4-152: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten – RCT 812

Tabelle 4-153: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „EULAR-Response (ESR)“ nach 12 Monaten – RCT 814

Tabelle 4-154: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „ACR70 Response“ nach 12 Monaten – RCT 816

Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „ACR70 Response“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR) 817

Tabelle 4-156: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „ACR50 Response“ nach 12 Monaten – RCT 819

Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „ACR50 Response“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR) 820

Tabelle 4-158: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten – RCT 822

Tabelle 4-159: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SDAI“ nach 12 Monaten – RCT 823

Tabelle 4-160: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „CDAI“ nach 12 Monaten – RCT 825

Tabelle 4-161: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten – RCT 827

Tabelle 4-162: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (mittlere Veränderungen Monat 12 gegenüber Studienbeginn)“ nach 12 Monaten – RCT 829

Tabelle 4-163: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten – RCT 831

Tabelle 4-164: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (mittlere Veränderungen Monat 12 gegenüber Studienbeginn)“ nach 12 Monaten – RCT 833

Tabelle 4-165: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten – RCT 835

Tabelle 4-166: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten (mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn) – RCT 837
Tabelle 4-167: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten – RCT 839
Tabelle 4-168: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten – RCT 841
Tabelle 4-169: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Alter 842
Tabelle 4-170: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“ nach 12 Monaten – RCT 845
Tabelle 4-171: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „HAQ-DI“ nach 12 Monaten – RCT 847
Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Region 849
Tabelle 4-173: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten – RCT 851
Tabelle 4-174: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „WLQ“ mittlere Veränderung zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn – RCT 854
Tabelle 4-175: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „WLQ – Körperliche Anforderungen“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Subgruppe: DAS28-4(ESR) 857
Tabelle 4-176: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „WPAI“ mittlere Veränderung nach 12 Monaten – RCT 858
Tabelle 4-177: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Subgruppe: DAS28-4(ESR) 861
Tabelle 4-178: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6)“ nach 12 Monaten – RCT 862
Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „MOS Schlafscore (Verbesserung ≥ 6)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Region 863
Tabelle 4-180: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“ für die mittlere Veränderung zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn – RCT 864
Tabelle 4-181: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Subgruppe: Region 865
Tabelle 4-182: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten – RCT 868
Tabelle 4-183: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SF-36“ – Responderanalysen der Komponentenscores nach 12 Monaten– RCT 870

Tabelle 4-184: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SF-36“ – Responderanalysen der Einzeldimensionen nach 12 Monaten – RCT 872

Tabelle 4-185: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen: „Psychisches Wohlbefinden ≥ 5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Geschlecht 874

Tabelle 4-186: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen: „Körperliche Rollenfunktion ≥ 5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Region..... 876

Tabelle 4-187: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen: „Körperliche Schmerzen ≥ 5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR) 878

Tabelle 4-188: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen: „Allgemeine Gesundheit ≥ 5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR) 880

Tabelle 4-189: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen: „Soziale Funktion ≥ 5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)..... 882

Tabelle 4-190: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SF-36“ – mittlere Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn – RCT 884

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – „Körperlicher Komponentenscore“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Geschlecht 886

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – „Körperlicher Komponentenscore“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)..... 888

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Körperliche Funktion“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR) 890

Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Körperliche Schmerzen“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)..... 892

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Allgemeine Gesundheit“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Alter..... 894

Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Allgemeine Gesundheit“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Region..... 896

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Allgemeine Gesundheit“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)..... 900

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Emotionale Rollenfunktion“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Region..... 903

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Psychisches Wohlbefinden“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Alter 907

Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Psychisches Wohlbefinden“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR) 909

Tabelle 4-201: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate 912

Tabelle 4-202: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ bis 12 Monate 914

Tabelle 4-203: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate – RCT 917

Tabelle 4-204: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate – RCT 919

Tabelle 4-205: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate – RCT 921

Tabelle 4-206: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate – RCT 923

Tabelle 4-207: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate – RCT 925

Tabelle 4-208: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate – RCT 927

Tabelle 4-209: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“ bis 12 Monate – RCT 929

Tabelle 4-210: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate – RCT 931

Tabelle 4-211: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut“ bis 12 Monate – RCT 933

Tabelle 4-212: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate – RCT 935

Tabelle 4-213: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate – RCT 937

Tabelle 4-214: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate – RCT 939

Tabelle 4-215: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate – RCT 941

Tabelle 4-216: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ – RCT 943

Tabelle 4-217: Zusammenfassung der Belege für eine Effektmodifikation (Relatives Risiko [RR]/Mittelwertdifferenz [MD]) für die Gesamtpopulation in mindestens einer

Studie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder in der Meta-Analyse auf Subgruppenebene 946
Tabelle 4-218: Gegenüberstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD 954
Tabelle 4-219: Gegenüberstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STRATEGY 956
Tabelle 4-220: Gegenüberstellung der schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC/PT) für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD 958
Tabelle 4-221: Gegenüberstellung der schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC/PT) für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STRATEGY 959
Tabelle 4-222: Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studienpopulationen der randomisierten kontrollierten Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sowie für die Meta-Analyse 960
Tabelle 4-223: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 991
Tabelle 4-224: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 991
Tabelle 4-225: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 992
Tabelle 4-226: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 992
Tabelle 4-227: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 993
Tabelle 4-228: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 995
Tabelle 4-229: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 995
Tabelle 4-230: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 996
Tabelle 4-231: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 998
Tabelle 4-232: Zusammenfassung der Endpunkte mit Signifikanz in mindestens einer Studie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder in der Meta-Analyse 1005
Tabelle 4-233: Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für jede Einzelstudie sowie die Meta-Analyse auf Basis der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts gemäß IQWiG 1014
Tabelle 4-234: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 1099
Tabelle 4-235 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A3921064 (ORAL STANDARD) 1159
Tabelle 4-236 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A3921187 (ORAL STRATEGY) 1171
Tabelle 4-237 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A3921064 (ORAL STANDARD) 1190

Tabelle 4-238 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A3921187 (ORAL STRATEGY)..... 1216

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017] 218

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239

Abbildung 3: Übersicht zum Studienablauf und den Erhebungszeitpunkten der Studie ORAL STANDARD 263

Abbildung 4: Übersicht zum Studienablauf und den Erhebungszeitpunkten der Studie ORAL STRATEGY 267

Abbildung 5: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 286

Abbildung 6: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 286

Abbildung 7: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 286

Abbildung 8: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 287

Abbildung 9: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 287

Abbildung 10: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 287

Abbildung 11: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 288

Abbildung 12: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 288

Abbildung 13: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 288

Abbildung 14: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 289

Abbildung 15: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 289

Abbildung 16: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 289

Abbildung 17: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 290

Abbildung 18: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 290

Abbildung 19: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 290

Abbildung 20: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 291

Abbildung 21: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 291

Abbildung 22: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 291

Abbildung 23: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 292

Abbildung 24: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 292

Abbildung 25: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 292

Abbildung 26: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 296

Abbildung 27: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 296

Abbildung 28: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 297

Abbildung 29: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 297

Abbildung 30: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 298

Abbildung 31: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)..... 298

Abbildung 32: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 299

Abbildung 33: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 299

Abbildung 34: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 299

Abbildung 35: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 300

Abbildung 36: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 300

Abbildung 37: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 300

Abbildung 38: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)..... 301

Abbildung 39: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 301

Abbildung 40: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 301

Abbildung 41: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 302

Abbildung 42: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)..... 302

Abbildung 43: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 302

Abbildung 44: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 303

Abbildung 45: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 303

Abbildung 46: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 303

Abbildung 47: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 309

Abbildung 48: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 310

Abbildung 49: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 310

Abbildung 50: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 310

Abbildung 51: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 311

Abbildung 52: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 311

Abbildung 53: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 312

Abbildung 54: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 312

Abbildung 55: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 312

Abbildung 56: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 313

Abbildung 57: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 313

Abbildung 58: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 313

Abbildung 59: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 314

Abbildung 60: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 314

Abbildung 61: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 314

Abbildung 62: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 315

Abbildung 63: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 315

Abbildung 64: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 315

Abbildung 65: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 316

Abbildung 66: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 316

Abbildung 67: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 316

Abbildung 68: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 320

Abbildung 69: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 320

Abbildung 70: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 320

Abbildung 71: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 321

Abbildung 72: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 321

Abbildung 73: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)..... 321

Abbildung 74: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 322

Abbildung 75: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 322

Abbildung 76: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 322

Abbildung 77: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 323

Abbildung 78: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 323

Abbildung 79: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 323

Abbildung 80: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)..... 324

Abbildung 81: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 324

Abbildung 82: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 324

Abbildung 83: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 325

Abbildung 84: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)..... 325

Abbildung 85: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 325

Abbildung 86: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 326

Abbildung 87: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 326

Abbildung 88: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 326

Abbildung 89: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 339

Abbildung 90: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 339

Abbildung 91: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 339

Abbildung 92: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 340

Abbildung 93: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 340

Abbildung 94: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 340

Abbildung 95: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 341

Abbildung 96: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 341

Abbildung 97: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 342

Abbildung 98: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 342

Abbildung 99: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 342

Abbildung 100: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 343

Abbildung 101: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 344

Abbildung 102: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 344

Abbildung 103: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 344

Abbildung 104: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 345

Abbildung 105: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 345

Abbildung 106: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 345

Abbildung 107: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 346

Abbildung 108: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 346

Abbildung 109: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 346

Abbildung 110: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)..... 347

Abbildung 111: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)..... 347

Abbildung 112: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 347

Abbildung 113: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 348

Abbildung 114: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)..... 348

Abbildung 115: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)..... 348

Abbildung 116: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 349

Abbildung 117: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 349

Abbildung 118: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 349

Abbildung 119: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 350

Abbildung 120: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 350

Abbildung 121: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 350

Abbildung 122: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)..... 351

Abbildung 123: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)..... 351

Abbildung 124: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 351

Abbildung 125: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 352

Abbildung 126: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)..... 352

Abbildung 127: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 352

Abbildung 128: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 353

Abbildung 129: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 353

Abbildung 130: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 353

Abbildung 131: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 360

Abbildung 132: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 360

Abbildung 133: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 360

Abbildung 134: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 361

Abbildung 135: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 361

Abbildung 136: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 361

Abbildung 137: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 362

Abbildung 138: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 362

Abbildung 139: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 362

Abbildung 140: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3

(Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 363
Abbildung 141: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 363
Abbildung 142: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 363
Abbildung 143: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 364
Abbildung 144: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 364
Abbildung 145: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 364
Abbildung 146: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 365
Abbildung 147: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 365
Abbildung 148: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 365
Abbildung 149: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 366
Abbildung 150: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 366
Abbildung 151: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 366
Abbildung 152: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)..... 367
Abbildung 153: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)..... 367

Abbildung 154: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 367

Abbildung 155: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 368

Abbildung 156: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)..... 368

Abbildung 157: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)..... 368

Abbildung 158: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 369

Abbildung 159: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 369

Abbildung 160: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 369

Abbildung 161: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 370

Abbildung 162: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 370

Abbildung 163: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 370

Abbildung 164: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)..... 371

Abbildung 165: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)..... 371

Abbildung 166: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 371

Abbildung 167: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 372

Abbildung 168: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 372

Abbildung 169: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 372

Abbildung 170: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 373

Abbildung 171: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 373

Abbildung 172: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 373

Abbildung 173: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 381

Abbildung 174: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 381

Abbildung 175: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 381

Abbildung 176: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 382

Abbildung 177: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 382

Abbildung 178: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 382

Abbildung 179: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 383

Abbildung 180: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 383

Abbildung 181: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 383

Abbildung 182: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 384
Abbildung 183: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 384
Abbildung 184: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 384
Abbildung 185: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 385
Abbildung 186: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 385
Abbildung 187: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 385
Abbildung 188: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 386
Abbildung 189: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 386
Abbildung 190: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 386
Abbildung 191: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 387
Abbildung 192: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 387
Abbildung 193: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 387
Abbildung 194: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 390
Abbildung 195: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 391

Abbildung 196: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 391
Abbildung 197: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 391
Abbildung 198: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 392
Abbildung 199: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 392
Abbildung 200: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 393
Abbildung 201: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 393
Abbildung 202: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 393
Abbildung 203: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 394
Abbildung 204: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 394
Abbildung 205: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 394
Abbildung 206: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 395
Abbildung 207: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 395
Abbildung 208: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 395
Abbildung 209: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 396

Abbildung 210: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 396
Abbildung 211: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 396
Abbildung 212: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 397
Abbildung 213: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 397
Abbildung 214: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 397
Abbildung 215: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 400
Abbildung 216: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 400
Abbildung 217: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 401
Abbildung 218: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 401
Abbildung 219: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 401
Abbildung 220: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 402
Abbildung 221: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 403
Abbildung 222: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 403
Abbildung 223: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 403

Abbildung 224: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 404
Abbildung 225: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 404
Abbildung 226: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 404
Abbildung 227: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 405
Abbildung 228: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 405
Abbildung 229: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 405
Abbildung 230: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 406
Abbildung 231: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 406
Abbildung 232: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 406
Abbildung 233: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 407
Abbildung 234: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 407
Abbildung 235: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 407
Abbildung 236: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 413
Abbildung 237: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 413

Abbildung 238: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 414
Abbildung 239: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 414
Abbildung 240: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 415
Abbildung 241: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 415
Abbildung 242: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 416
Abbildung 243: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 416
Abbildung 244: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 416
Abbildung 245: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 417
Abbildung 246: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 417
Abbildung 247: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 417
Abbildung 248: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 418
Abbildung 249: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 418
Abbildung 250: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 418
Abbildung 251: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 419

Abbildung 252: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 419

Abbildung 253: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 419

Abbildung 254: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 420

Abbildung 255: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 420

Abbildung 256: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 420

Abbildung 257: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 423

Abbildung 258: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 424

Abbildung 259: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 424

Abbildung 260: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 424

Abbildung 261: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 425

Abbildung 262: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 425

Abbildung 263: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 426

Abbildung 264: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 426

Abbildung 265: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 426

Abbildung 266: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 427
Abbildung 267: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 427
Abbildung 268: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 427
Abbildung 269: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 428
Abbildung 270: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 428
Abbildung 271: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 428
Abbildung 272: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 429
Abbildung 273: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 429
Abbildung 274: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 429
Abbildung 275: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 430
Abbildung 276: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 430
Abbildung 277: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 430
Abbildung 278: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 436
Abbildung 279: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 437

Abbildung 280: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 437
Abbildung 281: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 437
Abbildung 282: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 438
Abbildung 283: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 438
Abbildung 284: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 439
Abbildung 285: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 439
Abbildung 286: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 439
Abbildung 287: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 440
Abbildung 288: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 440
Abbildung 289: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 440
Abbildung 290: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 441
Abbildung 291: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 441
Abbildung 292: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 441
Abbildung 293: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 442

Abbildung 294: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 442

Abbildung 295: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 442

Abbildung 296: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 443

Abbildung 297: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 443

Abbildung 298: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 443

Abbildung 299: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 446

Abbildung 300: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 447

Abbildung 301: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 447

Abbildung 302: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 447

Abbildung 303: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 448

Abbildung 304: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 448

Abbildung 305: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 449

Abbildung 306: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 449

Abbildung 307: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 449

Abbildung 308: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 450

Abbildung 309: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 450

Abbildung 310: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 450

Abbildung 311: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 451

Abbildung 312: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 451

Abbildung 313: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 451

Abbildung 314: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 452

Abbildung 315: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 452

Abbildung 316: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 452

Abbildung 317: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 453

Abbildung 318: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 453

Abbildung 319: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 453

Abbildung 320: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 458

Abbildung 321: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 459

Abbildung 322: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte))“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 459

Abbildung 323: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 460

Abbildung 324: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 460

Abbildung 325: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 460

Abbildung 326: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 461

Abbildung 327: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 461

Abbildung 328: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 461

Abbildung 329: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 462

Abbildung 330: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 462

Abbildung 331: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 462

Abbildung 332: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)..... 463

Abbildung 333: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 463

Abbildung 334: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)..... 463

Abbildung 335: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 464

Abbildung 336: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 464

Abbildung 337: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 464

Abbildung 338: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 465

Abbildung 339: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 465

Abbildung 340: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 465

Abbildung 341: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 467

Abbildung 342: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 467

Abbildung 343: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 468

Abbildung 344: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 468

Abbildung 345: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 473

Abbildung 346: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 474

Abbildung 347: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 474

Abbildung 348: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 475

Abbildung 349: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 475

Abbildung 350: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 475

Abbildung 351: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 476

Abbildung 352: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 476

Abbildung 353: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 476

Abbildung 354: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 477

Abbildung 355: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) ... 477

Abbildung 356: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 477

Abbildung 357: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 478

Abbildung 358: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 478

Abbildung 359: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 478

Abbildung 360: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 479

Abbildung 361: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 479

Abbildung 362: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 479

Abbildung 363: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 480

Abbildung 364: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 480

Abbildung 365: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 480

Abbildung 366: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 482

Abbildung 367: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 482

Abbildung 368: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 483

Abbildung 369: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 483

Abbildung 370: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 488

Abbildung 371: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 489

Abbildung 372: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 489

Abbildung 373: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 490

Abbildung 374: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 490

Abbildung 375: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 490

Abbildung 376: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 491

Abbildung 377: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 491

Abbildung 378: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 491

Abbildung 379: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 492

Abbildung 380: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) ... 492

Abbildung 381: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 492

Abbildung 382: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 493

Abbildung 383: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 493

Abbildung 384: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 493

Abbildung 385: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 494

Abbildung 386: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 494

Abbildung 387: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 494

Abbildung 388: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 495

Abbildung 389: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 495

Abbildung 390: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 495

Abbildung 391: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mean Difference) – keine Imputation 497

Abbildung 392: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 497

Abbildung 393: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3

(Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mean Difference) – keine Imputation 498

Abbildung 394: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 498

Abbildung 395: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 505

Abbildung 396: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 505

Abbildung 397: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 505

Abbildung 398: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 506

Abbildung 399: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 506

Abbildung 400: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 506

Abbildung 401: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 507

Abbildung 402: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 507

Abbildung 403: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 507

Abbildung 404: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 508

Abbildung 405: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 508

Abbildung 406: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 508

Abbildung 407: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 509

Abbildung 408: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 509

Abbildung 409: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 509

Abbildung 410: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 510

Abbildung 411: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 510

Abbildung 412: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 510

Abbildung 413: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 511

Abbildung 414: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 511

Abbildung 415: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 511

Abbildung 416: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 514

Abbildung 417: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 514

Abbildung 418: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 515

Abbildung 419: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 522

Abbildung 420: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 522

Abbildung 421: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 522

Abbildung 422: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 523

Abbildung 423: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 523

Abbildung 424: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)..... 523

Abbildung 425: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 524

Abbildung 426: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 524

Abbildung 427: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 524

Abbildung 428: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 525

Abbildung 429: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 525

Abbildung 430: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 525

Abbildung 431: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 526

Abbildung 432: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 526

Abbildung 433: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 526

Abbildung 434: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 527

Abbildung 435: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 527

Abbildung 436: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 527

Abbildung 437: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 528

Abbildung 438: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 528

Abbildung 439: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 528

Abbildung 440: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 531

Abbildung 441: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 531

Abbildung 442: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 532

Abbildung 443: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 537

Abbildung 444: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 538

Abbildung 445: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 538

Abbildung 446: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 538

Abbildung 447: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 539

Abbildung 448: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 539
Abbildung 449: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 540
Abbildung 450: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 540
Abbildung 451: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 540
Abbildung 452: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 541
Abbildung 453: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 541
Abbildung 454: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 541
Abbildung 455: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 542
Abbildung 456: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 542
Abbildung 457: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 542
Abbildung 458: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 543
Abbildung 459: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 543
Abbildung 460: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 543
Abbildung 461: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 544

Abbildung 462: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 544

Abbildung 463: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 544

Abbildung 464: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 550

Abbildung 465: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 551

Abbildung 466: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 551

Abbildung 467: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 551

Abbildung 468: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 552

Abbildung 469: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 552

Abbildung 470: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 553

Abbildung 471: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 553

Abbildung 472: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 553

Abbildung 473: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 554

Abbildung 474: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 554

Abbildung 475: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 554

Abbildung 476: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 555

Abbildung 477: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 555

Abbildung 478: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 555

Abbildung 479: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 556

Abbildung 480: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 556

Abbildung 481: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 556

Abbildung 482: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 557

Abbildung 483: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 557

Abbildung 484: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 557

Abbildung 485: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 560

Abbildung 486: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 561

Abbildung 487: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 561

Abbildung 488: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 561

Abbildung 489: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 562

Abbildung 490: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 562
Abbildung 491: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 563
Abbildung 492: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 563
Abbildung 493: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 563
Abbildung 494: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 564
Abbildung 495: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 564
Abbildung 496: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 564
Abbildung 497: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 565
Abbildung 498: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 565
Abbildung 499: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 565
Abbildung 500: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 566
Abbildung 501: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 566
Abbildung 502: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 566
Abbildung 503: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 567

Abbildung 504: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 567

Abbildung 505: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 567

Abbildung 506: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 571

Abbildung 507: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 571

Abbildung 508: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 571

Abbildung 509: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 572

Abbildung 510: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 572

Abbildung 511: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 572

Abbildung 512: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 573

Abbildung 513: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 573

Abbildung 514: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 573

Abbildung 515: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 574

Abbildung 516: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 574

Abbildung 517: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 574

Abbildung 518: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 575

Abbildung 519: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 575

Abbildung 520: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 575

Abbildung 521: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 576

Abbildung 522: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 576

Abbildung 523: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 576

Abbildung 524: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 577

Abbildung 525: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 577

Abbildung 526: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 577

Abbildung 527: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 582

Abbildung 528: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 582

Abbildung 529: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 583

Abbildung 530: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 585

Abbildung 531: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 586

Abbildung 532: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 586

Abbildung 533: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 586

Abbildung 534: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 586

Abbildung 535: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 587

Abbildung 536: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 587

Abbildung 537: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 587

Abbildung 538: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 588

Abbildung 539: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 588

Abbildung 540: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 588

Abbildung 541: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 589

Abbildung 542: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Indexscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 592

Abbildung 543: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Indexscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 592

Abbildung 544: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Zeitmanagement“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 592

Abbildung 545: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Zeitmangement“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 593

Abbildung 546: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Körperliche Anforderungen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 593

Abbildung 547: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Körperliche Anforderungen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 593

Abbildung 548: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 593

Abbildung 549: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 594

Abbildung 550: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 594

Abbildung 551: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 594

Abbildung 552: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Arbeitszeit verpasst aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 603

Abbildung 553: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Arbeitszeit verpasst aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 603

Abbildung 554: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 603

Abbildung 555: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 604

Abbildung 556: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 604

Abbildung 557: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 604

Abbildung 558: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der gesamten Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 605

Abbildung 559: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der gesamten Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 605

Abbildung 560: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 605

Abbildung 561: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 606

Abbildung 562: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von anderen Gründen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 606

Abbildung 563: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von anderen Gründen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 606

Abbildung 564: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Arthritis“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 606

Abbildung 565: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Arthritis“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 607

Abbildung 566: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Beeinflussung der Produktivität durch die rheumatoide Arthritis“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 607

Abbildung 567: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Beeinflussung der Produktivität durch die rheumatoide Arthritis“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3

(Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 607
Abbildung 568: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 608
Abbildung 569: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 608
Abbildung 570: Forest-Plot zur Morbidität („MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 614
Abbildung 571: Forest-Plot zur Morbidität („MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 614
Abbildung 572: Forest-Plot zur Morbidität („MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 615
Abbildung 573: Forest-Plot zur Morbidität („MOS-Schlafscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 617
Abbildung 574: Forest-Plot zur Morbidität („MOS-Schlafscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 617
Abbildung 575: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 629
Abbildung 576: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 629
Abbildung 577: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 629
Abbildung 578: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 630
Abbildung 579: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 630

Abbildung 580: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 630

Abbildung 581: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 631

Abbildung 582: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) . 631

Abbildung 583: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 631

Abbildung 584: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 632

Abbildung 585: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 632

Abbildung 586: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 632

Abbildung 587: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 633

Abbildung 588: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 633

Abbildung 589: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 633

Abbildung 590: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 634

Abbildung 591: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 634

Abbildung 592: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 634

Abbildung 593: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 635

Abbildung 594: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 635

Abbildung 595: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 635

Abbildung 596: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 639

Abbildung 597: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 639

Abbildung 598: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 639

Abbildung 599: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 640

Abbildung 600: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 640

Abbildung 601: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 640

Abbildung 602: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 641

Abbildung 603: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) . 641

Abbildung 604: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 641

Abbildung 605: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 642

Abbildung 606: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 642

Abbildung 607: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 642

Abbildung 608: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 643

Abbildung 609: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 643

Abbildung 610: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1) 643

Abbildung 611: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 644

Abbildung 612: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 644

Abbildung 613: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren) 644

Abbildung 614: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 645

Abbildung 615: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit

dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 645

Abbildung 616: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren) 645

Abbildung 617: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 649

Abbildung 618: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 649

Abbildung 619: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 649

Abbildung 620: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 650

Abbildung 621: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 650

Abbildung 622: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 650

Abbildung 623: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 651

Abbildung 624: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 651

Abbildung 625: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 651

Abbildung 626: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 652

Abbildung 627: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 652

Abbildung 628: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 652

Abbildung 629: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 653

Abbildung 630: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 653

Abbildung 631: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 653

Abbildung 632: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 654

Abbildung 633: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 654

Abbildung 634: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 654

Abbildung 635: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 655

Abbildung 636: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 655

Abbildung 637: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 655

Abbildung 638: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 656

Abbildung 639: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 656

Abbildung 640: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 656

Abbildung 641: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 657

Abbildung 642: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 657

Abbildung 643: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 657

Abbildung 644: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 658

Abbildung 645: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 658

Abbildung 646: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 658

Abbildung 647: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 659

Abbildung 648: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 659

Abbildung 649: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 659

Abbildung 650: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 660

Abbildung 651: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 660

Abbildung 652: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 660

Abbildung 653: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 661

Abbildung 654: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 661

Abbildung 655: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 661

Abbildung 656: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 662

Abbildung 657: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 662

Abbildung 658: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 662

Abbildung 659: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 663

Abbildung 660: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 663

Abbildung 661: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 663

Abbildung 662: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 664

Abbildung 663: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 664

Abbildung 664: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 664

Abbildung 665: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 671

Abbildung 666: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 671

Abbildung 667: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 672

Abbildung 668: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 672

Abbildung 669: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 672

Abbildung 670: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 672

Abbildung 671: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 673

Abbildung 672: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 673

Abbildung 673: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 673

Abbildung 674: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 673

Abbildung 675: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 674

Abbildung 676: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 674

Abbildung 677: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 674

Abbildung 678: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 674

Abbildung 679: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 675

Abbildung 680: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 675

Abbildung 681: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 675

Abbildung 682: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 675

Abbildung 683: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 676

Abbildung 684: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 676

Abbildung 685: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 676

Abbildung 686: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 677

Abbildung 687: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 677

Abbildung 688: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 677

Abbildung 689: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 678

Abbildung 690: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 678

Abbildung 691: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 678

Abbildung 692: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 679

Abbildung 693: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 679

Abbildung 694: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 679

Abbildung 695: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 680

Abbildung 696: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 680

Abbildung 697: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation..... 680

Abbildung 698: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 681

Abbildung 699: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation..... 681

Abbildung 700: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 681

Abbildung 701: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation..... 682

Abbildung 702: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 682

Abbildung 703: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 682

Abbildung 704: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 683

Abbildung 705: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 687

Abbildung 706: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 687

Abbildung 707: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 687

Abbildung 708: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 688

Abbildung 709: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 688

Abbildung 710: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 688

Abbildung 711: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 694

Abbildung 712: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 694

Abbildung 713: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 694

Abbildung 714: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 697

Abbildung 715: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 697

Abbildung 716: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 697

Abbildung 717: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 700

Abbildung 718: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 700

Abbildung 719: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 700

Abbildung 720: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Hypertonie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 704

Abbildung 721: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Hypertonie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 704

Abbildung 722: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Hypertonie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 704

Abbildung 723: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 706

Abbildung 724: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 706

Abbildung 725: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 706

Abbildung 726: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 709

Abbildung 727: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 709

Abbildung 728: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 709

Abbildung 729: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Untersuchungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 712

Abbildung 730: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Untersuchungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 712

Abbildung 731: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Untersuchungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 712

Abbildung 732: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und

Knochenerkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 714

Abbildung 733: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 714

Abbildung 734: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 714

Abbildung 735: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Schwere Erkrankung der Leber“) für die Gesamtpopulation aus RCT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 718

Abbildung 736: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Schwere Erkrankung der Leber“) für die Gesamtpopulation aus RCT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 718

Abbildung 737: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Schwere Erkrankung der Leber“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 718

Abbildung 738: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Gastrointestinale Perforation“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 719

Abbildung 739: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Gastrointestinale Perforation“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 719

Abbildung 740: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Gastrointestinale Perforation“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 719

Abbildung 741: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Zytopenien“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 720

Abbildung 742: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Zytopenien“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 720

Abbildung 743: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Zytopenien“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 720

Abbildung 744: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Erythropenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 721

Abbildung 745: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Erythropenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 721

Abbildung 746: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Erythropenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 721

Abbildung 747: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Leukopenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 722

Abbildung 748: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Leukopenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 722

Abbildung 749: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Leukopenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 722

Abbildung 750: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Malignitäten“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 723

Abbildung 751: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Malignitäten“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 723

Abbildung 752: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Malignitäten“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 723

Abbildung 753: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Lymphome“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 724

Abbildung 754: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Lymphome“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 724

Abbildung 755: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Lymphome“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 724

Abbildung 756: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Tumore der Haut“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 725

Abbildung 757: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Tumore der Haut“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 725

Abbildung 758: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Tumore der Haut“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 725

Abbildung 759: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Tumoren der Haut unspezifischer Malignität“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 726

Abbildung 760: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Tumoren der Haut unspezifischer Malignität“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 726

Abbildung 761: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Tumoren der Haut unspezifischer Malignität“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 726

Abbildung 762: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 730

Abbildung 763: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 730

Abbildung 764: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 730

Abbildung 765: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 731

Abbildung 766: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 731

Abbildung 767: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 731

Abbildung 768: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 736

Abbildung 769: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 736

Abbildung 770: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 736

Abbildung 771: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 737

Abbildung 772: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 737

Abbildung 773: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 737

Abbildung 774: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 742

Abbildung 775: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 742

Abbildung 776: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 742

Abbildung 777: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 743

Abbildung 778: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 743

Abbildung 779: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 743

Abbildung 780: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 747

Abbildung 781: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 747

Abbildung 782: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 747

Abbildung 783: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 748

Abbildung 784: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 748

Abbildung 785: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3

(Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 748
Abbildung 786: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 752
Abbildung 787: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 752
Abbildung 788: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 752
Abbildung 789: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 753
Abbildung 790: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 753
Abbildung 791: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 753
Abbildung 792: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 758
Abbildung 793: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 758
Abbildung 794: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 758
Abbildung 795: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 759
Abbildung 796: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 759
Abbildung 797: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 759

Abbildung 798: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 764

Abbildung 799: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 764

Abbildung 800: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 764

Abbildung 801: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 765

Abbildung 802: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 765

Abbildung 803: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 765

Abbildung 804: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 770

Abbildung 805: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 770

Abbildung 806: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 770

Abbildung 807: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 771

Abbildung 808: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 771

Abbildung 809: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 771

Abbildung 810: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 776

Abbildung 811: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 776

Abbildung 812: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 776

Abbildung 813: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 777

Abbildung 814: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 777

Abbildung 815: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 777

Abbildung 816: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 783

Abbildung 817: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 783

Abbildung 818: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 783

Abbildung 819: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 784

Abbildung 820: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 784

Abbildung 821: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 784

Abbildung 822: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 788

Abbildung 823: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 788

Abbildung 824: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 788

Abbildung 825: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 789

Abbildung 826: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 789

Abbildung 827: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 789

Abbildung 828: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 793

Abbildung 829: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 793

Abbildung 830: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 793

Abbildung 831: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 794

Abbildung 832: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 794

Abbildung 833: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 794

Abbildung 834: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 799

Abbildung 835: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 799

Abbildung 836: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 799

Abbildung 837: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 800

Abbildung 838: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 800

Abbildung 839: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 800

Abbildung 840: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 805

Abbildung 841: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 805

Abbildung 842: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 805

Abbildung 843: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 806

Abbildung 844: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 806

Abbildung 845: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 806

Abbildung 846: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Relatives Risiko (NRI) 818

Abbildung 847: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Relatives Risiko (NRI) 821

Abbildung 848: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Alter (Baseline Alter ≤ 65, > 65) – Relatives Risiko (NRI) 843

Abbildung 849: Forest-Plot zur Morbidität („Funktionsstatus – HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zu Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige) – Relatives Risiko (NRI) 850

Abbildung 850: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Geschlecht (Männlich, Weiblich) – Relatives Risiko (NRI) 875

Abbildung 851: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zu Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige) – Relatives Risiko (NRI) 877

Abbildung 852: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Relatives Risiko (NRI) 879

Abbildung 853: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Relatives Risiko (NRI) 881

Abbildung 854: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Relatives Risiko (NRI) 883

Abbildung 855: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperlicher Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Geschlecht (Männlich, Weiblich) – Mean Difference (keine Imputation) 887

Abbildung 856: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperlicher Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Geschlecht (Männlich, Weiblich) – Hedges´g (keine Imputation) 887

Abbildung 857: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperlicher Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Mean Difference (keine Imputation) 889

Abbildung 858: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperlicher Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Hedges´g (keine Imputation) 889

Abbildung 859: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperliche Funktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Mean Difference (keine Imputation) 891

Abbildung 860: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperliche Funktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Hedges´g (keine Imputation) 891

Abbildung 861: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperliche Schmerzen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Mean Difference (keine Imputation) 893

Abbildung 862: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperliche Schmerzen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Hedges´g (keine Imputation) 893

Abbildung 863: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Alter (Baseline Alter ≤ 65, > 65) – Mean Difference (keine Imputation) 895

Abbildung 864: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Alter (Baseline Alter ≤ 65, > 65) – Hedges´g (keine Imputation) 895

Abbildung 865: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zu Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige) – *Mean Difference* (keine Imputation) 898

Abbildung 866: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zu Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige) – Hedges´g (keine Imputation) 899

Abbildung 867: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – *Mean Difference* (keine Imputation) 902

Abbildung 868: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Hedges´g (keine Imputation) 902

Abbildung 869: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Emotionale Rollenfunktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zu Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige)– *Mean Difference* (keine Imputation) 905

Abbildung 870: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Emotionale Rollenfunktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zu Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige) (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Hedges´g (keine Imputation) 906

Abbildung 871: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Psychisches Wohlbefinden“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Alter (Baseline Alter ≤ 65, > 65) – *Mean Difference* (keine Imputation) 908

Abbildung 872: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Psychisches Wohlbefinden“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Alter (Baseline Alter ≤ 65, > 65) – Hedges´g (keine Imputation) 908

Abbildung 873: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Psychisches Wohlbefinden“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – *Mean Difference* (keine Imputation) 911

Abbildung 874: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Psychisches Wohlbefinden“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Hedges´g (keine Imputation) 911

Abbildung 875: Alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenzrate der schwerwiegenden Infektionen für Tofacitinib, bDMARDs und csDMARDs [Kavanaugh 2016] 1012

Abbildung 876: Flussdiagramm der Studie A3921064 (ORAL STANDARD) 1170

Abbildung 877: Flussdiagramm der Studie A3921187 (ORAL STRATEGY) 1188

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
A3921064	Studie ORAL STANDARD
A3921187	Studie ORAL STRATEGY
ACR	*American College of Rheumatology*
AESI	*Adverse events of special interest*
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Anti-CCP	Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide
AST	Aspartat-Aminotransferase
bDMARD	*biological DMARD*
BID	Zweimal täglich (*bis in die*)
BMI	*Body-Mass-Index*
CCP	Cyclische citrullinierte Peptide
CDAI	*Clinical Disease Activity Index*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CP-690,550	Bezeichnung für Tofacitinib vor der Vergabe dieses Freinamens (INN) für den Wirkstoff
CRF	*Case Report Form*
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	*conventional synthetic DMARD*
DAS	Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMARD	*Disease-Modifying Antirheumatic Drug*
eDMC	Externes *Data Monitoring Committee*
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D	Lebensqualitätsinstrument entwickelt von der *European Quality of Life (EuroQoL) Group*
ESR	Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*)

EULAR	*European League Against Rheumatism*
FACIT	*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*
FACIT-F	*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*
FAS	*Full Analysis Set*
FDA	*U.S. Food and Drug Administration*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	*Good Clinical Practice*
HAQ-DI	*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*
I^2	Heterogenität
INN	Internationaler Freiname (*International Nonproprietary Name*)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention to treat*
IVRS	*Interactive Voice Response System*
LOCF	*Last Observation Carried Forward*
MCID	*Minimal clinically important differences*
MD	Mittelwertsdifferenz
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
Mo	Monat
MOS	*Medical Outcomes Study*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MTX	Methotrexat
NA	Nicht verfügbar
NRI	*Nonresponder Imputation*
OR	*Odds Ratio*
PatGA	*Patient Global Assessment*
PhysGA	*Physician Global Assessment*
PRO	*Patient Reported Outcome*
PT	Bevorzugter Begriff *(Preferred Term)*
q2 wk	Jede 2. Woche
QD	Einmal täglich (*quaque die*)
RA	Rheumatoide Arthritis

RCT	*Randomized Controlled Trial*
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SC	subkutan (*subcutaneous*)
SD	Standardabweichung (*standard deviation*)
SDAI	*Simplified Disease Activity Index*
SF-36	*Short Form-36*
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQs	*Standardized MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor (*tumor necrosis factor inhibitor*)
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	*United States of America*
VAS	*Visual Analogue Scale*
WHO	*World Health Organization*
WLQ	*Work Limitations Questionnaire*
WPAI	*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Tofacitinib (XELJANZ) ist ein Arzneimittel zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Ziel des vorliegenden Befristungsdossiers zu den „bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“ ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Tofacitinib+MTX anhand der Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien in Bezug auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte einschließlich meta-analytischer Zusammenfassung zu bewerten. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Studienpopulation unter Berücksichtigung der Ergebnisse verschiedener Subgruppenanalysen sowie Sensitivitätsanalysen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wird im vorliegenden Befristungsdossier in Übereinstimmung mit dem G-BA Beratungsgespräch vom 24. August 2016 Adalimumab+MTX herangezogen.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tofacitinib wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern (*clinicaltrials*.gov, EU *Clinical Trials Register*, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*), sowie in bibliografischen Datenbanken (*MEDLINE*®, *Embase*®, *Embase*® *Alert* und *Cochrane*) durchgeführt. Die Selektion der relevanten Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und Diskrepanzen bei der Beurteilung im Konsens geklärt.

Im Rahmen dieser Suche wurden zwei randomisierte, aktivkontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III (ORAL STANDARD) bzw. IIIb/IV-Studien (ORAL STRATEGY) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib bei Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die zuvor inadäquat auf MTX angesprochen haben, identifiziert. Zusätzlich zu den im Studienbericht präsentierten Analysen wurden weitere Analysen durchgeführt, um den Anforderungen der Verfahrensordnung zu entsprechen. Sofern methodisch sinnvoll, wurden die Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen zusammengefasst und anhand von Forest-Plots dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Selektion der relevanten Studien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist.
E3	Intervention	Tofacitinib 5 mg BID (in Kombination mit MTX)
E4	Vergleichstherapie	Adalimumab 40 mg/jede zweite Woche in Kombination mit MTX
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	**Mortalität:** • Gesamtmoralität **Morbidität:** • Remission • Krankheitsaktivität • Ansprechen • Schmerz • Funktionsstatus • Einschränkung im Arbeitsleben • Schlafqualität • Fatigue • EQ-5D VAS **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** • SF-36 **Sicherheit**: • Unerwünschte Ereignisse (gesamt) (UE) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse events of special interest* [AESI]) • Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht)
E7	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
E8	Studiendauer	≥ 24 Wochen (bzw. 6 Monate)
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

E: Einschlusskriterium; A: Ausschlusskriterium
Abkürzungen: BID = Bis in die (zweimal täglich); bDMARD = *biological DMARD*; MTX = Methotrexat; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

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

Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der im Nutzendossier eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Phase-III bzw. IIIb/IV-Studie erfolgte anhand der Tabelle nach dem *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) Statement (Anhang 4-E).

Die Studien wurde hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bewertet. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und beurteilt. Im Falle von Diskrepanzen bei der Beurteilung durch einen zweiten fachlichen Prüfer, wurden diese durch Diskussion aufgelöst. Insgesamt konnten beide Studien auf Basis ihres Studiendesigns der Evidenzstufe Ib zugeordnet werden.

Für dichotome Endpunkte wurden das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) und die Risikodifferenz (RD) zu Monat 12 angegeben. Die Ergebnisse der Primäranalyse auf Basis der *Non-Responder Imputation* (NRI) wurden anhand von verschiedenen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich ihrer Robustheit untersucht. Bei vorliegen von Fragebögen wurden die Sensitivitätsanalysen lediglich für die übergeordneten Gesamtscores im Dossier dargestellt.

Für stetige Endpunkte wurden Mittelwertdifferenzen (*Mean Difference* [MD]) berechnet sowie die zugehörigen Hedges´g zur Beurteilung der klinischen Relevanz ausgewiesen.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf Ebene der Studienpopulation erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die definierten Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „Region“ und „Krankheitsschwere“. Mögliche Subgruppeneffekte wurden mittels Interaktionstests bewertet. Eine Darstellung der Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen erfolgte im Falle einer Effektmodifikation ($p \leq 0,05$) gemäß des aktuellen Methodenpapier 5.0 des IQWiG.

Da zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tofacitinib zwei direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte Phase-III (ORAL STANDARD) bzw. Phase-IIIb/IV-Studie (ORAL STRATEGY) vorliegen, war die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht erforderlich. Sofern methodisch sinnvoll und durchführbar, wurden Meta-Analysen durchgeführt und einschließlich die zugehörigen Forest-Plots ausgewiesen.

Zur Bewertung der relevanten Patientenpopulation in diesem Anwendungsgebiet A („bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“) wurde jeweils die gesamte Studienpopulation zugrunde gelegt. Diese beinhalteten jedoch insgesamt < 10 % an Patienten, die bereits ein bDMARD erhalten haben. Dieser Einfluss wurde separat im Rahmen von Sensitivitätsanalysen durch ein Pooling der ehemaligen Teilpopulationen c)-Kombi (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf ein csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen hatten) und d)-Kombi (Patienten,

die unzureichend auf mehrere csDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen hatten) untersucht. Für jeden Endpunkt werden die Sensitivitätsanalysen als Forest-Plot dargestellt. Sofern sich auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab, wurden in der zusammenfassenden Tabelle noch einmal das jeweilige Ergebnis der gepoolten Teilpopulationen ausgewiesen, um den Einfluss auf die Effektstärke zu bewerten.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tofacitinib+MTX erfolgte anhand der zwei randomisierten kontrollierten, doppelblinden Phase-III- (ORAL STANDARD) bzw. Phase-IIIb/IV-Studien (ORAL STRATEGY) mit insgesamt 1.159 erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die zuvor inadäquat auf MTX angesprochen haben.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX ergaben sich in mindestens einer Einzelstudie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder im Rahmen der Meta-Analyse hinsichtlich der Endpunkte „DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission)“, „DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität)“, „EULAR-Response(ESR) – Gute Verbesserung“, „ACR70-Response“, „WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte), „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“, „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben – Skelettmuskulatur -, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“, „Gelenkschwellung (PT)“ und „Hypertonie (PT)“. Bei den weiteren Endpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden. Alle gewonnenen Ergebnisse auf Basis der Primäranalyse wurden anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalysen gestützt.

Mortalität

Insgesamt trat nur ein Todesfall unter Adalimumab+MTX in den bewertungsrelevanten Studienarmen auf. Aufgrund der geringen Ereignisraten ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Im Rahmen der Auswertungen zur Remission zeigte sich lediglich in der Studie ORAL STANDARD für den DAS28-4(ESR) < 2,6 ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Adalimumab+MTX (RR = 0,58; 95 %-KI [0,34–0,98], p = 0,043). Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX konnte ebenso auf Basis des *Odds Ratio* und der absoluten Risikodifferenz beobachtet werden. Allerdings konnte der statistisch signifikante Unterschied in der Studie ORAL STANDARD nicht auf Basis der durchgeführten Sensitivitätsanalysen erhärtet werden. Zudem bestätigte sich dieser Effekt nicht in der Studie ORAL STRATEGY, was insgesamt auch dazu führte, dass sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte.

Hinsichtlich der Krankheitsaktivität ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Adalimumab+MTX für den DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 für die Meta-Analyse (RR = 0,79;

95 %-KI [0,65–0,95], p = 0,013). Auf Ebene der Einzelstudien konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden, sodass sich dieses signifikante Ergebnis durch die Zusammenfassung beider Studien ergab. Bezüglich der weiteren Endpunkte zur Krankheitsaktivität konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden.

Auch für die EULAR-Response(ESR) – Gute Verbesserung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX (RR = 0,78; 95 %-KI [0,65-0,95], p = 0,012) im Rahmen der Meta-Analyse, während auf Ebene der jeweiligen Einzelstudie kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX beobachtet werden konnte. Dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX im Rahmen der Meta-Analyse konnte bei Bewertung der EULAR-Response – Gute Verbesserung auf Basis des CRP-Wertes nicht festgestellt werden.

In Bezug auf die ACR70-Response ergab sich in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch ausschließlich auf Basis der *Odds Ratio* und der absoluten Risikodifferenz (RR = 1,48 95 %-KI [1,00–2,21]; p = 0,051; OR = 1,65 95 %-KI [1,00–2,70], p = 0,049; RD = 8,12 % 95 %-KI [0,10 %–16,14 %], p = 0,047). In der Studie ORAL STRATEGY und in der Meta-Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt „WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“, welcher ausschließlich in der Studie ORAL STANDARD erhoben wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (RR = 1,87; 95 %-KI [1,08–3,25], p = 0,026). Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird jedoch seitens der Pfizer Pharma GmbH als hoch verzerrt eingestuft, welches zu Unsicherheiten bei der Interpretierbarkeit der Ergebnisse führen kann. Betrachtet man sich die Auswertung des WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen auf Basis der Mittelwertsdifferenz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen MD = -5,85 (95 %-KI [-13,30;1,60], p = 0,123.

Innerhalb der weiteren Wirksamkeitsparameter zur Morbidität zeigten sich sowohl in der Studie ORAL STANDARD sowie in der Studie ORAL STRATEGY als auch auf Basis Meta-Analyse in der Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte in beiden Studien und in der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX nachgewiesen werden.

Sicherheit

Mit Ausnahme des statistisch signifikanten Unterschiedes zugunsten von Adalimumab+MTX hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Studie ORAL STANDARD (RR = 1,78; 95 %-KI [1,03–3,06], p = 0,038), ergab sich auf Basis der Gesamtpopulation hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Einzelstudien bzw. der Meta-Analysen. Auch der signifikante Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse konnte sich auf Basis der Studie ORAL STRATEGY sowie der Meta-Analyse nicht bestätigen.

Bei disaggregierter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse innerhalb der einzelnen Studien, wie auch über beide Studien hinweg, wird zudem deutlich, dass sich keinerlei Muster bzgl. der Art des Ereignisses erkennen lässt (siehe Tabelle 4-218 und Tabelle 4-219). Dies bekräftigt die Aussage, dass keine systematischen Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX vorhanden sind, die den Effekt zuungunsten von Tofacitinib+MTX der Gesamtpopulation in der Studie ORAL STANDARD begründen könnte.

Hinsichtlich der durchgeführten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse sowie der systematischen Auswertungen nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) für die unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, ergaben sich nur sehr wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dabei zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte für Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Für die Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STRATEGY beobachtet werden. In der Studie ORAL STANDARD und auf Basis der Meta-Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In Bezug auf den *Preferred Term* „Gelenkschwellung“ wurde die vorgegebene Inzidenz von mindestens 2 % in einem Behandlungsarm lediglich in der Studie ORAL STANDARD erreicht. Für die Risikodifferenz (p = 0,039) konnte ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX gezeigt werden, welcher sich nicht anhand des relativen Risikos (p = 0,104) sowie der *Odds Ratio* (p = 0,102) bestätigte.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für das PT „Hypertonie“. Während sich innerhalb der Studie ORAL STANDARD ein statisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX ergab, lagen für die Studie ORAL STRATEGY sowie die Meta-Analyse keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Hinsichtlich der Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen der Systemorganklasse Skelettmuskulatur -, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ergaben sich auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings ergab sich durch die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX (p = 0,038).

Bei Betrachtung der Systemorganklasse der schwerwiegenden Infektionen und parasitäre Erkrankungen ergab sich in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX, welcher sich jedoch nicht in der Studie ORAL STRATEGY bestätigte. Aufgrund der unterschiedlichen Ausschluss- bzw. Abbruchkriterien bei Lymphopenie sind die Patienten in beiden Studien einem unterschiedlichen Risiko für schwerwiegende Infektionen ausgesetzt. Die diesbezüglichen Vorgaben der Fachinformation sind nur in der ORAL STRATEGY adäquat umgesetzt. Die meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse sollte daher für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt werden. Für den deutschen Versorgungskontext sind für diesen Endpunkt nur die Ergebnisse der ORAL STRATEGY relevant.

Durch die FDA Zulassung von Tofacitinib im Jahr 2012 liegen bereits langjährige Sicherheitsdaten zur Verfügung. Diese zeigen vor allem, dass die möglichen unerwünschten Ereignisse gut antizipierbar sind und in der Historie keine unerwarteten Nebenwirkungen hinzugekommen sind. Ebenso zeigen weitere Auswertungen, dass Tofacitinib im Vergleich zu den anderen verfügbaren bDMARDs keine statistisch signifkant höhere Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie auch an schwerwiegenden Infektionen aufweist.

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand von Subgruppenanalysen näher betrachtet. Mögliche Effektmodifikatoren wurden dazu mittels Interaktionstests bewertet. Beim Vorliegen einer Effektmodifikation $p \leq 0,05$ wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im vorliegenden Modul 4 im Detail beschrieben und berichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

Im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen konnten lediglich 28 Belege für eine Effektmodifikation bei 916 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden. Dies entspricht in etwa 3,1 % positiver Interaktionen basierend auf den durchgeführten Subgruppenanalysen.

Bei sechs dieser 28 Belege für eine Effektmodifikation (Anzahl geschwollener Gelenke – Alter; Psychisches Wohlbefinden – DAS28-4(ESR) (Studie ORAL STRATEGY und Meta-Analyse) und Geschlecht; WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen – DAS28-4(ESR); Soziale Funktion – DAS28-4(ESR)) ergab sich innerhalb der Subgruppenkategorien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Die Ergebnisse stimmen mit denen auf Hauptebene überein. Wie aus der zusammenfassenden Tabelle 4-3 ersichtlich wird, zeigt sich hinsichtlich der 22 restlichen Effektmodifikationen zum einen kein systematisches Auftreten über mehrere

Endpunkte hinweg und zum anderen keine Konsistenz über alle Einzelstudien sowie die jeweilige Meta-Analyse. Auch die statistisch signifikanten Unterschiede treten sowohl für Tofacitinib+MTX als auch für Adalimumab+MTX auf.

Insgesamt werden daher die aufgetretenen Effektmodifikationen als zufällige Effekte eingestuft, welche folglich keinen Einfluss auf die Bewertung der Patientenpopulation der „bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“ besitzen.

Tabelle 4-2: Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für jede Einzelstudie sowie die Meta-Analyse auf Basis der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts gemäß IQWiG

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität				
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	19/174 (10,9)	33/176 (18,8)	0,58 [0,34–0,98], p = 0,043 0,53 [0,29–0,98], p = 0,042 -7,83% [-15,23%–-0,43%], p = 0,038	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	55/376 (14,6)	66/386 (17,1)	0,86 [0,62–1,19], p = 0,352 0,83 [0,56–1,23], p = 0,351 -2,47% [-7,65%–2,71%], p = 0,350	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,76 [0,58–1,01], p = 0,057 I^2 = 33 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
DAS28-4(ESR) **≤ 3,2 (Krankheitsaktivität)** ***nach 12 Monaten (NRI)***				
ORAL STANDARD	35/174 (20,1)	50/176 (28,4)	0,71 [0,49–1,03], p = 0,073 0,63 [0,39–1,04], p = 0,072 -8,29% [-17,23%–0,64%], p = 0,069	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	102/376 (27,1)	128/386 (33,2)	0,82 [0,66–1,02], p = 0,071 0,75 [0,55–1,02], p = 0,070 -6,03% [-12,53%–0,47%], p = 0,069	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,79 [0,65–0,95], p = 0,013 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Beleg für einen geringeren Nutzen Ausmaß: gering
Pooling Teilpopulation c)-Kombi und d)-Kombi			RR = 0,80 [0,66–0,98], p = 0,03 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Beleg für einen geringeren Nutzen Ausmaß: gering

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	54/193 (28,0)	53/197 (26,9)	1,04 [0,75–1,44], p = 0,812 1,06 [0,68–1,65], p = 0,812 1,08% [-7,78%–9,93%], p = 0,812	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	114/376 (30,3)	136/386 (35,2)	0,86 [0,70–1,06], p = 0,150 0,80 [0,59–1,08], p = 0,149 -4,91% [-11,57%–1,74%], p = 0,148	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,91 [0,77–1,08], p = 0,290 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
DAS28-4(CRP) **≤ 3,2** ***(Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)***				
ORAL STANDARD	88/193 (45,6)	86/197 (43,7)	1,04 [0,84–1,30], p = 0,700 1,08 [0,73–1,61], p = 0,700 1,94% [-7,93%–11,81%], p = 0,700	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	175/376 (46,5)	201/386 (52,1)	0,89 [0,77–1,03], p = 0,128 0,80 [0,60–1,07], p = 0,127 -5,53% [-12,62%–1,56%], p = 0,126	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,94 [0,83–1,06], p = 0,308 I^2 = 25 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten (NRI) – Gute Verbesserung				
ORAL STANDARD	35/174 (20,1)	50/176 (28,4)	0,71 [0,49–1,03], p = 0,073 0,63 [0,39–1,04], p = 0,072 -8,29% [-17,23%–0,64%], p = 0,069	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	100/376 (26,6)	126/386 (32,6)	0,81 [0,65–1,02], p = 0,069 0,75 [0,55–1,02], p = 0,068 -6,05% [-12,51%–0,42%], p = 0,067	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,78 [0,65–0,95], p = 0,012 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Pooling Teilpopulation c)-Kombi und d)-Kombi			RR = 0,80 [0,66–0,97], p = 0,03 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten (NRI) – Gute oder moderate Verbesserung				
ORAL STANDARD	120/174 (69,0)	117/176 (66,5)	1,04 [0,90–1,20], p = 0,619 1,12 [0,72–1,75], p = 0,619 2,49% [-7,30%–12,28%], p = 0,619	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	289/376 (76,9)	291/386 (75,4)	1,02 [0,94–1,10], p = 0,633 1,08 [0,78–1,51], p = 0,634 1,47% [-4,58%–7,53%], p = 0,633	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,96–1,10], p = 0,497 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten (NRI) – Gute Verbesserung				
ORAL STANDARD	85/192 (44,3)	82/197 (41,6)	1,06 [0,85–1,34], p = 0,598 1,11 [0,75–1,66], p = 0,598 2,65% [-7,19%–12,48%], p = 0,598	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	171/376 (45,5)	198/386 (51,3)	0,89 [0,77–1,03], p = 0,109 0,79 [0,60–1,05], p = 0,108 -5,82% [-12,90%–1,27%], p = 0,108	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,94 [0,83–1,06], p = 0,315 I^2 = 42 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten (NRI) – Gute oder moderate Verbesserung				
ORAL STANDARD	131/192 (68,2)	143/197 (72,6)	0,94 [0,83–1,07], p = 0,347 0,81 [0,52–1,25], p = 0,347 -4,36% [-13,42%–4,71%], p = 0,346	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	297/376 (79,0)	299/386 (77,5)	1,02 [0,95–1,10], p = 0,609 1,09 [0,78–1,54], p = 0,609 1,53% [-4,33%–7,39%], p = 0,609	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,99 [0,93–1,06], p = 0,855 I^2 = 14 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
ACR70 Response nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	48/193 (24,9)	33/197 (16,8)	1,48 [1,00–2,21], p = 0,051 1,65 [1,00–2,70], p = 0,049 8,12% [0,10%–16,14%], p = 0,047	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	109/376 (29,0)	100/386 (25,9)	1,12 [0,89–1,41], p = 0,341 1,17 [0,85–1,61], p = 0,341 3,08% [-3,25%–9,42%], p = 0,340	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,21 [0,99–1,48], p = 0,061 I^2 = 32 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
ACR50 Response nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	84/193 (43,5)	76/197 (38,6)	1,13 [0,89–1,43], p = 0,322 1,23 [0,82–1,84], p = 0,321 4,94% [-4,81%–14,70%], p = 0,320	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	179/376 (47,6)	177/386 (45,9)	1,04 [0,89–1,21], p = 0,628 1,07 [0,81–1,43], p = 0,628 1,75% [-5,33%–8,84%], p = 0,628	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,07 [0,94–1,21], p = 0,333 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	20/193 (10,4)	17/197 (8,6)	1,20 [0,65–2,22], p = 0,560 1,22 [0,62–2,41], p = 0,560 1,73% [-4,09%–7,55%], p = 0,559	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	49/376 (13,0)	47/386 (12,2)	1,07 [0,74–1,56], p = 0,722 1,08 [0,70–1,66], p = 0,722 0,86% [-3,86%–5,57%], p = 0,722	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,11 [0,80–1,52], p = 0,540 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	28/193 (14,5)	25/197 (12,7)	1,14 [0,69–1,89], p = 0,601 1,17 [0,65–2,09], p = 0,601 1,82% [-4,99%–8,62%], p = 0,601	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	61/376 (16,2)	62/386 (16,1)	1,01 [0,73–1,40], p = 0,952 1,01 [0,69–1,49], p = 0,952 0,16% [-5,06%–5,39%], p = 0,952	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,05 [0,80–1,38], p = 0,733 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	88/193 (45,6)	75/197 (38,1)	1,20 [0,95–1,52], p = 0,133 1,36 [0,91–2,04], p = 0,132 7,52% [-2,24%–17,29%], p = 0,131	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	187/376 (49,7)	204/386 (52,9)	0,94 [0,82–1,08], p = 0,390 0,88 [0,66–1,17], p = 0,390 -3,12% [-10,21%–3,98%], p = 0,389	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,90–1,14], p = 0,868 I^2 = 67 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	28/193 (14,5)	23/197 (11,7)	1,24 [0,74–2,08], p = 0,408 1,28 [0,71–2,32], p = 0,408 2,83% [-3,86%–9,53%], p = 0,407	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	70/376 (18,6)	65/386 (16,8)	1,11 [0,81–1,50], p = 0,521 1,13 [0,78–1,64], p = 0,521 1,78% [-3,65%–7,20%], p = 0,521	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,14 [0,88–1,49], p = 0,324 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	86/193 (44,6)	73/197 (37,1)	1,20 [0,95–1,53], p = 0,133 1,37 [0,91–2,05], p = 0,132 7,50% [-2,23%–17,23%], p = 0,131	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	188/376 (50,0)	202/368 (52,3)	0,96 [0,83–1,10], p = 0,520 0,91 [0,69–1,21], p = 0,520 -2,33% [-9,43%–4,77%], p = 0,520	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,91–1,15], p = 0,734 I^2 = 62 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	117/193 (60,6)	120/197 (60,9)	1,00 [0,85–1,17], p = 0,953 0,99 [0,66–1,48], p = 0,953 -0,29% [-9,98%–9,40%], p = 0,953	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	247/376 (65,7)	248/386 (64,3)	1,02 [0,92–1,13], p = 0,676 1,07 [0,79–1,43], p = 0,676 1,44% [-5,33%–8,22%], p = 0,676	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,93–1,11], p = 0,763 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	59,2±21,09 27,1±1,86	56,3±21,97 27,9±1,81	-1,47 [-6,26;3,31] p = 0,545	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	60,7±22,38 27,8±1,25	60,6±22,55 28,9±1,24	-1,65 [-5,05;1,74] p = 0,340	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			-1,60 [-4,44;1,25] p = 0,272 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	119/193 (61,7)	119/197 (60,4)	1,02 [0,87–1,20], p = 0,800 1,05 [0,70–1,58], p = 0,800 1,25% [-8,43%–10,93%], p = 0,800	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Hinweis für keinen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	249/376 (66,2)	244/386 (63,2)	1,05 [0,94–1,16], p = 0,385 1,14 [0,85–1,54], p = 0,385 3,01% [-3,77%–9,79%], p = 0,384	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Hinweis für keinen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,04 [0,95–1,13], p = 0,394 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Beleg für keinen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	60,0±21,42 27,0±1,92	57,1±22,26 30,3±1,87	-3,92 [-8,87;1,03] p = 0,120	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	61,7±22,02 28,3±1,25	60,2±23,53 28,9±1,24	-1,58 [-5,00;1,84] p = 0,366	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			-2,29 [-5,18;0,60] p = 0,121 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	136/191 (71,2)	147/197 (74,6)	0,95 [0,85–1,08], p = 0,450 0,84 [0,54–1,32], p = 0,449 -3,42% [-12,26%–5,43%], p = 0,449	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	293/376 (77,9)	303/386 (78,5)	0,99 [0,92–1,07], p = 0,848 0,97 [0,69–1,36], p = 0,848 -0,57% [-6,43%–5,29%], p = 0,848	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,98 [0,92–1,05], p = 0,540 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	59,9±16,85 18,6±16,28	58,6±16,02 20,4±17,03	-2,09 [-6,10;1,91] p = 0,306	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	60,7±17,95 17,2±15,47	60,3±19,59 17,5±16,56	-0,36 [-2,95;2,24] p = 0,787	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			-0,84 [-3,07;1,39] p = 0,461 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	54/193 (28,0)	60/197 (30,5)	0,92 [0,67–1,25], p = 0,591 0,89 [0,57–1,37], p = 0,591 -2,48% [-11,50%–6,55%], p = 0,590	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	134/376 (35,6)	147/386 (38,1)	0,94 [0,78–1,13], p = 0,485 0,90 [0,67–1,21], p = 0,484 -2,44% [-9,29%–4,40%], p = 0,484	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,93 [0,79–1,09], p = 0,379 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	35/193 (18,1)	44/197 (22,3)	0,81 [0,55–1,21], p = 0,304 0,77 [0,47–1,27], p = 0,303 -4,20% [-12,16%–3,76%], p = 0,301	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	83/193 (43,0)	77/197 (39,1)	1,10 [0,87–1,40], p = 0,432 1,18 [0,79–1,76], p = 0,432 3,92% [-5,84%–13,68%], p = 0,431	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	190/376 (50,5)	203/386 (52,6)	0,96 [0,84–1,10], p = 0,570 0,92 [0,69–1,22], p = 0,570 -2,06% [-9,15%–5,04%], p = 0,570	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,00 [0,89–1,13], p = 0,990 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	72/193 (37,3)	66/197 (33,5)	1,11 [0,85–1,46], p = 0,433 1,18 [0,78–1,79], p = 0,432 3,80% [-5,68%–13,29%], p = 0,432	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	97/193 (50,3)	103/197 (52,3)	0,96 [0,79–1,17], p = 0,689 0,92 [0,62–1,37], p = 0,689 -2,03% [-11,95%–7,89%], p = 0,689	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	223/376 (59,3)	219/386 (56,7)	1,05 [0,93–1,18], p = 0,472 1,11 [0,83–1,48], p = 0,472 2,57% [-4,43%–9,58%], p = 0,472	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,92–1,13], p = 0,728 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	113/193 (58,6)	121/197 (61,4)	0,95 [0,81–1,12], p = 0,563 0,89 [0,59–1,33], p = 0,563 -2,87% [-12,59%–6,85%], p = 0,563	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	241/376 (64,1)	247/386 (64,0)	1,00 [0,90–1,11], p = 0,976 1,00 [0,75–1,35], p = 0,976 0,11% [-6,71%–6,92%], p = 0,976	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,99 [0,90–1,08], p = 0,751 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	98/193 (50,8)	111/197 (56,4)	0,90 [0,75–1,08], p = 0,272 0,80 [0,54–1,19], p = 0,271 -5,57% [-15,45%–4,32%], p = 0,270	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	221/376 (58,8)	217/386 (56,2)	1,05 [0,93–1,18], p = 0,475 1,11 [0,83–1,48], p = 0,475 2,56% [-4,46%–9,58%], p = 0,475	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,00 [0,90–1,10], p = 0,948 I^2 = 42 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	86/193 (44,6)	96/197 (48,7)	0,91 [0,74–1,13], p = 0,410 0,85 [0,57–1,26], p = 0,409 -4,17% [-14,07%–5,72%], p = 0,409	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	197/376 (52,4)	187/386 (48,5)	1,08 [0,94–1,25], p = 0,276 1,17 [0,88–1,56], p = 0,276 3,95% [-3,15%–11,04%], p = 0,275	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,91–1,15], p = 0,684 I^2 = 40 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
WLQ – Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	19/71 (26,8)	11/70 (15,7)	1,70 [0,88–3,31], p = 0,117 1,96 [0,85–4,50], p = 0,113 11,05% [-2,32%–24,42%], p = 0,105	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WLQ – Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	30/66 (45,5)	31/64 (48,4)	0,94 [0,65–1,35], p = 0,733 0,89 [0,45–1,77], p = 0,733 -2,98% [-20,14%–14,17%], p = 0,733	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
WLQ – Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	14/70 (20,0)	22/67 (32,8)	0,61 [0,34–1,09], p = 0,094 0,51 [0,24–1,11], p = 0,091 -12,84% [-27,47%–1,80%], p = 0,086	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	27/69 (39,1)	14/67 (20,9)	1,87 [1,08–3,25], p = 0,026 Kehrwert: 0,53 [0,31;0,93] 2,43 [1,14–5,21], p = 0,022 18,23% [3,16%–33,31%], p = 0,018	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	23/66 (34,9)	28/66 (42,4)	0,82 [0,53–1,27], p = 0,374 0,73 [0,36–1,47], p = 0,372 -7,58% [-24,14%–8,99%], p = 0,370	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Indexscore				
ORAL STANDARD	9,7±5,35 6,4±5,14	9,9±5,04 6,6±5,23	-0,68 [-2,37;1,01] p = 0,430	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Zeitmanagement				
ORAL STANDARD	41,2±23,49 24,5±25,55	46,5±26,11 26,6±27,82	-2,01 [-11,64;7,63] p = 0,682	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WLQ – Körperliche Anforderungen				
ORAL STANDARD	49,5±22,98 54,8±33,25	44,3±21,23 48,7±33,89	4,76 [-5,96;15,47] p = 0,383	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen				
ORAL STANDARD	26,2±22,54 13,8±19,60	28,2±23,86 17,0±19,19	-5,85 [-13,30;1,60] p = 0,123	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen				
ORAL STANDARD	36,3±26,89 20,4±23,57	36,8±22,86 21,0±23,21	-1,96 [-10,15;6,22] p = 0,637	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Prozentuale Arbeitszeit verpasst aufgrund gesundheitlicher Probleme				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	18,5±29,52 4,6±13,41	10,2±20,14 7,0±19,97	-3,91 [-9,27;1,46] p = 0,153	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	18,5±29,52 4,6±13,41	10,2±20,14 7,0±19,97	-3,91 [-9,27;1,46] p = 0,153	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	56,2±25,55 25,6±23,03	53,5±27,53 25,6±24,40	-1,44 [-7,87;5,00] p = 0,661	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der gesamten Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	59,3±27,44 28,1±25,21	57,0±27,94 28,8±27,68	-2,85 [-10,17;4,48] p = 0,446	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	6,4±2,24 3,7±2,55	6,3±2,27 3,7±2,50	-0,06 [-0,43;0,30] p = 0,730	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von anderen Gründen				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	3,9±14,25 3,9±9,20	3,8±7,69 3,8±8,48	0,06 [-3,14;3,25] p = 0,972	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Arthritis				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	7,5±17,41 2,5±9,34	3,9±8,36 2,7±8,39	-0,48 [-2,64;1,68] p = 0,664	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WPAI – Beeinflussung der Produktivität durch die rheumatoide Arthritis				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	5,6±2,56 2,6±2,30	5,3±2,75 2,6±2,44	-0,14 [-0,79;0,50] p = 0,661	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	27,9±19,90 35,6±15,91	29,2±17,17 35,2±20,22	0,54 [-4,28;5,37] p = 0,825	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	67/191 (35,1)	80/196 (40,8)	0,86 [0,67–1,11], p = 0,247 0,78 [0,52–1,18], p = 0,245 -5,74% [-15,39%–3,91%], p = 0,244	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
MOS-Schlafscore nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	42,0±20,66 34,8±18,72	41,0±19,72 35,8±20,25	-1,45 [-4,58;1,69] p = 0,366	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
EQ-5D VAS nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	48,1±21,13 72,6±18,54	45,8±22,73 71,7±20,32	0,73 [-2,21;3,67] p = 0,630	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	99/193 (51,3)	102/197 (51,8)	0,99 [0,82–1,20], p = 0,924 0,98 [0,66–1,46], p = 0,924 -0,48% [-10,40%–9,44%], p = 0,924	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	223/376 (59,3)	215/386 (55,7)	1,06 [0,94–1,20], p = 0,314 1,16 [0,87–1,55], p = 0,314 3,61% [-3,41%–10,62%], p = 0,313	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,04 [0,94–1,15], p = 0,447 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	66/193 (34,2)	68/197 (34,5)	0,99 [0,75–1,30], p = 0,947 0,99 [0,65–1,50], p = 0,947 -0,32% [-9,75%–9,11%], p = 0,947	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	169/376 (45,0)	154/386 (39,9)	1,13 [0,95–1,33], p = 0,159 1,23 [0,92–1,64], p = 0,159 5,05% [-1,96%–12,06%], p = 0,158	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,08 [0,94–1,25], p = 0,261 I^2 = 0%	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
***SF-36* – Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)**				
ORAL STANDARD	88/193 (45,6)	89/197 (45,2)	1,01 [0,81–1,25], p = 0,934 1,02 [0,68–1,52], p = 0,934 0,42% [-9,46%–10,30%], p = 0,940	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	198/376 (52,7)	197/386 (51,0)	1,03 [0,90–1,18], p = 0,654 1,07 [0,80–1,42], p = 0,654 1,62% [-5,47%–8,72%], p = 0,654	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,91–1,15], p = 0,679 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	91/193 (47,2)	99/197 (50,3)	0,94 [0,77–1,15], p = 0,540 0,88 [0,59–1,31], p = 0,540 -3,10% [-13,02%–6,81%], p = 0,540	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	205/376 (54,5)	198/386 (51,3)	1,06 [0,93–1,22], p = 0,373 1,14 [0,86–1,51], p = 0,373 3,23% [-3,86%–10,31%], p = 0,372	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,91–1,14], p = 0,713 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	91/193 (47,2)	103/197 (52,3)	0,90 [0,74–1,10], p = 0,312 0,81 [0,55–1,21], p = 0,311 -5,13% [-15,05%–4,78%], p = 0,310	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	222/376 (59,0)	215/386 (55,7)	1,06 [0,94–1,20], p = 0,351 1,15 [0,86–1,53], p = 0,351 3,34% [-3,68%–10,36%], p = 0,351	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,91–1,12], p = 0,872 I^2 = 45 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	77/193 (39,9)	78/197 (39,6)	1,01 [0,79–1,29], p = 0,951 1,01 [0,68–1,52], p = 0,951 0,30% [-9,41%–10,02%], p = 0,951	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	173/376 (46,0)	151/386 (39,1)	1,18 [1,00–1,39], p = 0,055 1,33 [0,99–1,77], p = 0,055 6,89% [-0,11%–13,90%], p = 0,054	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,12 [0,98–1,28], p = 0,109 I^2 = 5 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	79/193 (40,9)	80/197 (40,6)	1,01 [0,79–1,28], p = 0,948 1,01 [0,68–1,52], p = 0,948 0,32% [-9,43%–10,08%], p = 0,948	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	189/376 (50,3)	179/386 (46,4)	1,08 [0,94–1,26], p = 0,283 1,17 [0,88–1,55], p = 0,282 3,89% [-3,20%–10,98%], p = 0,282	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,06 [0,94–1,20], p = 0,359 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	72/193 (37,3)	70/197 (35,5)	1,05 [0,81–1,36], p = 0,716 1,08 [0,71–1,63], p = 0,716 1,77% [-7,78%–11,32%], p = 0,716	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	166/376 (44,2)	169/386 (43,8)	1,01 [0,86–1,18], p = 0,919 1,01 [0,76–1,35], p = 0,919 0,37% [-6,68%–7,42%], p = 0,919	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,89–1,17], p = 0,771 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	75/193 (38,9)	77/197 (39,1)	0,99 [0,78–1,27], p = 0,964 0,99 [0,66–1,49], p = 0,964 -0,23% [-9,91%–9,45%], p = 0,964	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	177/376 (47,1)	173/386 (44,8)	1,05 [0,90–1,23], p = 0,532 1,10 [0,82–1,46], p = 0,532 2,26% [-4,82%–9,33%], p = 0,532	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,03 [0,91–1,18], p = 0,627 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
SF-36 – Soziale Funktion ≥ 5 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	93/193 (48,2)	98/197 (49,8)	0,97 [0,79–1,19], p = 0,758 0,94 [0,63–1,40], p = 0,758 -1,56% [-11,48%–8,36%], p = 0,758	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	217/376 (57,7)	207/386 (53,6)	1,08 [0,95–1,22], p = 0,257 1,18 [0,89–1,57], p = 0,257 4,09% [-2,96%–11,13%], p = 0,256	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,04 [0,94–1,16], p = 0,459 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore				
ORAL STANDARD	33,1±7,74 41,4±8,87	32,7±26,80 40,7±8,85	0,69 [-0,83;2,22] p = 0,373	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	31,7±6,90 41,0±8,40	31,7±7,41 40,5±9,10	0,77 [-0,37;1,90] p = 0,185	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,74 [-0,20; 1,68] p = 0,123 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Psychischer Komponentenscore				
ORAL STANDARD	39,8±11,69 44,9±10,12	40,6±11,69 44,4±10,70	0,73 [-1,14;2,60] p = 0,442	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	38,8±11,11 45,0±10,35	39,8±11,34 45,5±10,86	0,41 [-0,96;1,79] p = 0,554	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,52 [-0,62;1,66] p = 0,373 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Vitalität				
ORAL STANDARD	40,6±9,24 47,5±9,03	39,9±9,57 46,2±9,67	0,51 [-1,21;2,23] p = 0,561	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	39,7±9,26 48,1±9,54	41,0±8,82 48,9±9,59	0,16 [-1,09;1,41] p = 0,803	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,27 [-0,77;1,32] p = 0,608 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Funktion				
ORAL STANDARD	32,1±9,53 40,2±10,32	31,7±8,94 39,2±10,66	1,17 [-0,62;2,96] p = 0,201	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	30,2±9,01 30,0±9,49	38,9±10,38 38,6±11,41	0,60 [-0,77;1,97] p = 0,389	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,80 [-0,33;1,92] p = 0,164 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Schmerzen				
ORAL STANDARD	33,5±7,56 43,4±9,52	33,1±7,26 42,7±9,69	0,69 [-1,14;2,53] p = 0,458	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	32,1±6,95 43,5±8,61	32,2±7,50 42,7±9,28	1,04 [-0,22;2,31] p = 0,107	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,94 [-0,14;2,01] p = 0,087 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Allgemeine Gesundheit				
ORAL STANDARD	35,3±8,90 41,0±9,87	35,2±7,99 40,4±9,18	0,43 [-1,09;1,95] p = 0,581	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	34,0±7,62 40,9±8,82	34,8±8,71 40,9±9,51	0,55 [-0,62;1,72] p = 0,359	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,51 [-0,46;1,47] p = 0,302 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion				
ORAL STANDARD	33,9±9,09 41,1±9,40	34,8±8,73 41,0±9,27	0,39 [-1,34;2,12] p = 0,656	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	32,9±8,76 41,2±9,26	33,0±8,74 41,0±9,39	0,65 [-0,59;1,88] p = 0,306	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,57 [-0,47;1,60] p = 0,286 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion				
ORAL STANDARD	34,1±12,52 40,1±11,49	35,6±12,10 39,8±11,62	0,79 [-1,43;3,01] p = 0,485	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	32,5±12,45 39,5±11,13	32,7±12,53 39,6±11,66	0,31 [-1,25;1,86] p = 0,700	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,45 [-0,86;1,77] p = 0,497 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – *Psychisches Wohlbefinden*				
ORAL STANDARD	39,0±11,42 44,8±10,03	39,7±11,25 44,2±10,9	0,61 [-1,23;2,45] p = 0,517	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	38,2±11,15 45,0±10,82	39,0±11,00 45,2±10,94	0,66 [-0,73;2,05] p = 0,354	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,64 [-0,51;1,79] p = 0,273 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Soziale Funktion				
ORAL STANDARD	36,3±10,79 43,0±10,47	36,2±11,56 42,9±10,92	0,50 [-1,41;2,41] p = 0,610	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	34,8±10,09 43,1±9,98	35,4±10,81 42,8±10,42	0,93 [-0,47;2,32] p = 0,192	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,79 [-0,37;1,95] p = 0,184 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit				
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	148/201 (73,6)	146/201 (72,6)	1,01 [0,90–1,14], p = 0,822 1,05 [0,68–1,64], p = 0,822 1,00% [-7,67%–9,66%], p = 0,822	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	231/376 (61,4)	253/386 (65,5)	0,94 [0,84–1,04], p = 0,240 0,84 [0,62–1,13], p = 0,239 -4,11% [-10,94%–2,72%], p = 0,239	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,97 [0,89–1,05], p = 0,394 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	21/201 (10,4)	23/201 (11,4)	0,91 [0,52–1,60], p = 0,749 0,90 [0,48–1,69], p = 0,749 -1,00% [-7,10%–5,11%], p = 0,749	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	18/376 (4,8)	34/386 (8,8)	0,54 [0,31–0,95], p = 0,031 0,52 [0,29–0,94], p = 0,030 -4,02% [-7,58%–-0,46%], p = 0,027	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,69 [0,47–1,02], p = 0,066 I^2 = 40 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	11/201 (5,5)	3/201 (1,5)	3,67 [1,04–12,95], p = 0,044 Kehrwert: 0,27 [0,08–0,96] 3,82 [1,05–13,91], p = 0,042 3,98% [0,42%–7,54%], p = 0,029	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: gering
ORAL STRATEGY	12/376 (3,2)	6/386 (1,6)	2,05 [0,78–5,41], p = 0,146 2,09 [0,78–5,62], p = 0,145 1,64% [-0,53%–3,80%], p = 0,138	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 2,60 [1,21–5,57], p = 0,014 I^2 = 0 %	Aufgrund der unterschiedlichen Ausschluss- bzw. Abbruchkriterien bei Lymphopenie sind die Patienten in beiden Studien einem unterschiedlichen Risiko für schwerwiegende Infektionen ausgesetzt. Die diesbezüglichen Vorgaben der Fachinformation sind nur in der Studie ORAL STRATEGY adäquat umgesetzt. Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunkts ist daher nicht methodisch sinnvoll, weshalb für die Ableitung des Zusatznutzens nur die Studie ORAL STRATEGY zu berücksichtigen ist.

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	4/201 (2,0)	0,11 [0,01–2,05], p = 0,140 0,11 [0,01–2,04], p = 0,138 -1,98% [-4,13%–0,17%], p = 0,071	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	4/386 (1,0)	0,11 [0,01–2,11], p = 0,145 0,11 [0,01–2,10], p = 0,144 -1,03% [-2,16%–0,10%], p = 0,074	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,11 [0,01–0,89], p = 0,038 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach PT – Gelenkschwellung bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	5/201 (2,5)	0,09 [0,01–1,63], p = 0,104 0,09 [0,00–1,61], p = 0,102 -2,48% [-4,82%–-0,13%], p = 0,039	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			nicht durchführbar	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach PT – Hypertonie bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	10/201 (5,0)	2/201 (1,0)	5,00 [1,11–22,53], p = 0,036 Kehrwert: 0,20 [0,04–0,90] 5,21 [1,13–24,08], p = 0,035 3,98% [0,68%–7,28%], p = 0,018	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	11/376 (2,9)	9/386 (2,3)	1,25 [0,53–2,99], p = 0,609 1,26 [0,52–3,08], p = 0,609 0,59% [-1,68%–2,87%], p = 0,609	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,94 [0,94–4,00], p = 0,072 I^2 = 60 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	79/201 (39,3)	72/201 (35,8)	1,10 [0,85–1,41], p = 0,471 1,16 [0,77–1,74], p = 0,471 3,48% [-5,98%–12,94%], p = 0,471	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	123/376 (32,7)	128/386 (33,2)	0,99 [0,81–1,21], p = 0,895 0,98 [0,72–1,33], p = 0,895 -0,45% [-7,12%–6,23%], p = 0,895	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,03 [0,88–1,20], p = 0,744 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Gastrointestinale Erkrankungen bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	40/201 (19,9)	38/201 (18,9)	1,05 [0,71–1,57], p = 0,801 1,07 [0,65–1,75], p = 0,801 1,00% [-6,74%–8,73%], p = 0,801	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	65/376 (17,3)	54/386 (14,0)	1,24 [0,89–1,72], p = 0,211 1,28 [0,87–1,90], p = 0,211 3,30% [-1,86%–8,45%], p = 0,210	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,16 [0,90–1,50], p = 0,255 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Untersuchungen bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	29/201 (14,4)	19/201 (9,5)	1,53 [0,89–2,63], p = 0,128 1,62 [0,87–2,99], p = 0,127 4,98% [-1,35%–11,30%], p = 0,123	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	57/376 (15,2)	53/386 (13,7)	1,10 [0,78–1,56], p = 0,575 1,12 [0,75–1,68], p = 0,575 1,43% [-3,56%–6,42%], p = 0,575	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,91–1,63], p = 0,187 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	28/201 (13,9)	35/201 (17,4)	0,80 [0,51–1,26], p = 0,338 0,77 [0,45–1,32], p = 0,338 -3,48% [-10,58%–3,62%], p = 0,336	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	35/376 (9,3)	47/386 (12,2)	0,76 [0,51–1,16], p = 0,203 0,74 [0,47–1,18], p = 0,203 -2,87% [-7,26%–1,52%], p = 0,200	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,78 [0,57–1,06], p = 0,112 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	23/201 (11,4)	19/201 (9,5)	1,21 [0,68–2,15], p = 0,515 1,24 [0,65–2,35], p = 0,515 1,99% [-3,99%–7,97%], p = 0,514	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	28/376 (7,4)	24/386 (6,2)	1,20 [0,71–2,03], p = 0,502 1,21 [0,69–2,13], p = 0,502 1,23% [-2,35%–4,81%], p = 0,501	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,20 [0,82–1,77], p = 0,350 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	21/201 (10,4)	24/201 (11,9)	0,88 [0,50–1,52], p = 0,635 0,86 [0,46–1,60], p = 0,635 -1,49% [-7,66%–4,67%], p = 0,635	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	26/376 (6,9)	31/386 (8,0)	0,86 [0,52–1,42], p = 0,559 0,85 [0,49–1,46], p = 0,559 -1,12% [-4,85%–2,62%], p = 0,558	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,87 [0,60–1,26], p = 0,452 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	9/201 (4,5)	2/201 (1,0)	4,50 [0,98–20,57], p = 0,052 4,66 [0,99–21,86], p = 0,051 3,48% [0,31%–6,65%], p = 0,031	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	5/376 (1,3)	7/386 (1,8)	0,73 [0,23–2,29], p = 0,593 0,73 [0,23–2,32], p = 0,593 -0,48% [-2,25%–1,28%], p = 0,591	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,58 [0,69–3,63], p = 0,283 I^2 = 72 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	80/201 (39,8)	73/201 (36,3)	1,10 [0,85–1,41], p = 0,473 1,16 [0,77–1,73], p = 0,472 3,48% [-6,00%–12,97%], p = 0,472	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	125/376 (33,2)	128/386 (33,2)	1,00 [0,82–1,23], p = 0,980 1,00 [0,74–1,36], p = 0,980 0,08% [-6,60%–6,77%], p = 0,980	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,04 [0,89–1,21], p = 0,652 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	6/201 (3,0)	5/201 (2,5)	1,20 [0,37–3,87], p = 0,760 1,21 [0,36–4,02], p = 0,760 0,50% [-2,69%–3,69%], p = 0,760	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	8/376 (2,1)	6/386 (1,6)	1,37 [0,48–3,91], p = 0,558 1,38 [0,47–4,01], p = 0,557 0,57% [-1,34%–2,48%], p = 0,557	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,29 [0,59–2,82], p = 0,521 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	0/201 (0,0)	1,00 [0,02–50,15], p = 1,000[a] 1,00 [0,02–50,64], p = 1,000[a] 0,00% [-0,97%–0,97%], p = 1,000[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	2/376 (0,5)	0/386 (0,0)	5,13 [0,25–106,56], p = 0,291[a] 5,16 [0,25–107,84], p = 0,290[a] 0,53% [-0,36%–1,43%], p = 0,242[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 3,05 [0,32–29,13], p = 0,332 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	2/201 (1,0)	0,20 [0,01–4,14], p = 0,298[a] 0,20 [0,01–4,15], p = 0,297[a] -0,99% [-2,66%–0,68%], p = 0,246[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	1/386 (0,3)	0,34 [0,01–8,37], p = 0,511[a] 0,34 [0,01–8,40], p = 0,511[a] -0,25% [-0,97%–0,46%], p = 0,488[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,25 [0,03–2,25], p = 0,218 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	0/201 (0,0)	1,00 [0,02–50,15], p = 1,000[a] 1,00 [0,02–50,64], p = 1,000[a] 0,00% [-0,97%–0,97%], p = 1,000[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	0/386 (0,0)	1,03 [0,02–51,60], p = 0,990[a] 1,03 [0,02–51,87], p = 0,990[a] 0,00% [-0,51%–0,52%], p = 0,990[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,06–16,15], p = 0,993 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs) bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	2/201 (1,0)	2/201 (1,0)	1,00 [0,14–7,03], p = 1,000 1,00 [0,14–7,17], p = 1,000 0,00% [-1,94%–1,94%], p = 1,000	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	1/376 (0,3)	2/386 (0,5)	0,51 [0,05–5,64], p = 0,585 0,51 [0,05–5,67], p = 0,585 -0,25% [-1,14%–0,63%], p = 0,577	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,76 [0,17–3,38], p = 0,716 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	6/201 (3,0)	3/201 (1,5)	2,00 [0,51–7,89], p = 0,322 2,03 [0,50–8,23], p = 0,321 1,49% [-1,40%–4,38%], p = 0,311	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	37/376 (9,8)	39/386 (10,1)	0,97 [0,64–1,49], p = 0,904 0,97 [0,60–1,56], p = 0,904 -0,26% [-4,52%–3,99%], p = 0,904	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,05 [0,70–1,57], p = 0,820 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	1/201 (0,5)	1/201 (0,5)	1,00 [0,06–15,88], p = 1,000 1,00 [0,06–16,10], p = 1,000 0,00% [-1,38%–1,38%], p = 1,000	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	0/386 (0,0)	1,03 [0,02–51,60], p = 0,990[a] 1,03 [0,02–51,87], p = 0,990[a] 0,00% [-0,51%–0,52%], p = 0,990[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,11–9,66], p = 0,994 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	1/201 (0,5)	0/201 (0,0)	3,00 [0,12–73,21], p = 0,500[a] 3,01 [0,12–74,45], p = 0,500[a] 0,50% [-0,87%–1,86%], p = 0,478[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	3/386 (0,8)	0,15 [0,01–2,83], p = 0,204[a] 0,15 [0,01–2,83], p = 0,203[a] -0,77% [-1,78%–0,24%], p = 0,135[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,51 [0,09–2,78], p = 0,435 I^2 = 46 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	0/201 (0,0)	1,00 [0,02–50,15], p = 1,000[a] 1,00 [0,02–50,64], p = 1,000[a] 0,00% [-0,97%–0,97%], p = 1,000[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	6/376 (1,6)	1/386 (0,3)	6,16 [0,75–50,92], p = 0,092 6,24 [0,75–52,11], p = 0,091 1,34% [-0,03%–2,70%], p = 0,055	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 4,42 [0,75–25,94], p = 0,099 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	2/201 (1,0)	0/201 (0,0)	5,00 [0,24–103,50], p = 0,298[a] 5,05 [0,24–105,86], p = 0,297[a] 0,99% [-0,68%–2,66%], p = 0,246[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	10/376 (2,7)	7/386 (1,8)	1,47 [0,56–3,81], p = 0,432 1,48 [0,56–3,93], p = 0,432 0,85% [-1,26%–2,95%], p = 0,430	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,71 [0,70–4,18], p = 0,244 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	32/201 (15,9)	18/201 (9,0)	1,78 [1,03–3,06], p = 0,038 Kehrwert: 0,56 [0,33;0,97] 1,93 [1,04–3,56], p = 0,037 6,97% [0,55%–13,38%], p = 0,033	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Hinweis für einen höheren Schaden Ausmaß: gering
ORAL STRATEGY	27/376 (7,2)	24/386 (6,2)	1,15 [0,68–1,96], p = 0,595 1,17 [0,66–2,06], p = 0,595 0,96% [-2,59%–4,51%], p = 0,595	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,42 [0,98–2,08], p = 0,067 I^2 = 19 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten				
ORAL STANDARD	24/201 (11,9)	22/201 (11,0)	1,09 [0,63–1,88], p = 0,754 1,10 [0,60–2,04], p = 0,754 1,00% [-5,23%–7,22%], p = 0,754	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	26/376 (6,9)	37/386 (9,6)	0,72 [0,45–1,17], p = 0,183 0,70 [0,42–1,18], p = 0,183 -2,67% [-6,57%–1,23%], p = 0,179	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,86 [0,60–1,23], p = 0,411 I^2 = 20 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, CRP = C-reaktives Protein, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, EQ-5D = Lebensqualitätsinstrument entwickelt von der *European Quality of Life (EuroQoL) Group*, FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I^2 = Heterogenität, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, NRI = *Nonresponder Imputation*, OR = *Odds Ratio*, PatGA = *Patient Global Assessment*, PhysGA = *Physician Global Assessment*, PT = *Preferred Term*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SDAI = *Simplified Disease Activity Index*, SF-36 = *Short Form-36*, SOC = *System Organ Class*, VAS = *Visual Analogue Scale*, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Belege für eine Effektmodifikation (Relatives Risiko [RR]/Mittelwertdifferenz [MD]) für die Gesamtpopulation in mindestens einer Studie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder in der Meta-Analyse auf Subgruppenebene

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
Gesamtpopulation			
Morbidität			
ACR-Response			
ACR70 Response	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**RR = 0,14 [0,02–0,98], p = 0,048**	kein statistisch signifikanter Unterschied
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1		kein statistisch signifikanter Unterschied	**RR = 1,29 [1,04–1,59], p = 0,018**
Interaktions-p-Wert		**(RR) p = 0,032**	**(RR) p = 0,026**
ACR50 Response	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**RR = 0,29 [0,10–0,86], p = 0,026**	**RR = 0,46 [0,23–0,92], p = 0,027**
Interaktions-p-Wert		**(RR) p = 0,018**	**(RR) p = 0,012**
Anzahl geschwollener Gelenke			
Anzahl geschwollener Gelenke (28)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Alter	Kein statistisch signifikanter Unterschied	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert	**(RR) p = 0,047**		
Funktionsstatus			
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Europa	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**RR = 1,23 [1,03–1,46], p = 0,022**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(RR) p = 0,020**	
WLQ			
Körperliche Anforderungen	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	**MD = -58,62 [-91,25– -26,00], p = 0,001**	nicht erhoben	nicht anwendbar
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1	**MD = 12,74 [1,54–23,95], p = 0,026**		
Interaktions-p-Wert	**(MD) p = 0,0003**		

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
Gesamtpopulation			
WPAI			
Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe DAS28-4(ESR)	nicht erhoben	Kein statistisch signifikanter Unterschied	nicht anwendbar
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,0002**	
Schlafqualität			
MOS-Schlafscore	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Lateinamerika	**RR = 0,42 [0,19–0,93], p = 0,033**	nicht erhoben	nicht anwendbar
Interaktions-p-Wert	**(RR) p = 0,0499**		
MOS-Schlafscore	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: USA/Kanada	**MD = -11,35 [-20,01– -2,69], p = 0,011**	nicht erhoben	nicht anwendbar
Interaktions-p-Wert	**(MD) p = 0,033**		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36 nach 12 Monaten			
Körperlicher Komponentenscore	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Männlich	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = 3,56 [0,73–6,39], p = 0,014**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,038**	
Körperlicher Komponentenscore	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = -5,47 [-10,73– -0,21], p = 0,042**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,014**	
Körperliche Funktion	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = -6,32 [-11,76– -0,88], p = 0,024**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,031**	
Körperliche Schmerzen	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**RR = 0,44 [0,20–0,98], p = 0,045**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Werte		**(RR) p = 0,029**	

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
Gesamtpopulation			
Körperliche Schmerzen	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = 1,53 [0,23–2,83], p = 0,021**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,017**	
Allgemeine Gesundheit	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**RR = 0,14 [0,02–0,98], p = 0,048**	kein statistisch signifikanter Unterschied
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1		**RR = 1,22 [1,03–1,44], p = 0,023**	**RR = 1,15[1,00–1,33], p = 0,049**
Interaktions-p-Wert		**(RR) p = 0,030**	**(RR) p = 0,038**
Allgemeine Gesundheit	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Alter > 65 Jahre	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = 4,09 [1,00–7,19], p = 0,010**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,022**	
Allgemeine Gesundheit	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: USA/Kanada	**MD = 4,22 [0,47–7,97], p = 0,028**	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert	**(MD) p = 0,034**		
Allgemeine Gesundheit	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = -6,11 [-10,67– -1,55], p = 0,009**	**MD = -4,52 [-8,39;-0,66] p = 0,022**
Interaktions-p-Werte		**(MD) p = 0,002**	**(MD) p = 0,029**
Körperliche Rollenfunktion	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Europa	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**RR = 1,36 [1,08–1,72], p = 0,009**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(RR) p = 0,039**	
Emotionale Rollenfunktion	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Sonstige	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = 4,16 [1,09;7,23] p = 0,008**
Interaktions-p-Werte			**(MD) p = 0,032**

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
Gesamtpopulation			
Psychisches Wohlbefinden	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Geschlecht	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein Beleg für eine Effektmodifikation	Kein statistisch signifikanter Unterschied
			(RR) p = 0,038
Psychisches Wohlbefinden	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Alter > 65 Jahre	**MD = -4,85 [-9,61– -0,09], p = 0,046**	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert	**(MD) p = 0,019**		
Psychisches Wohlbefinden	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR)	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein statistisch signifikanter Unterschied	kein statistisch signifikanter Unterschied
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,044**	**(RR) p = 0,048**
Soziale Funktion	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR)	Kein statistisch signifikanter Unterschied	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert	**(RR) p = 0,038**		

Abkürzungen: ACR = *American College of Rheumatology*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, MOS = *Medical Outcomes Study*, SF-36 = *Short Form-36*, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Befristungsdossier wurde der Zusatznutzen von Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiven rheumatoider Arthritis (RA), die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben („bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist"), bewertet.

Die vorliegende Evidenz kann auf Basis der Einzelstudien – mit Ausnahme der Endpunkte mit hohem Verzerrungspotential in der Studie ORAL STANDARD sowie ORAL STRATEGY (Anhaltspunkt) – als ein Hinweis bzw. auf Basis der Meta-Analyse als ein Beleg gewertet werden.

Die wenigen aufgetretenen statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten zum einen keine Konsistenz über die Studien und erreichten zum anderen nicht die Relevanzschwelle für relative Effektmaße in der jeweilgen Endpunktkategorie. Während sich ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Endpunkte Remission, WLQ, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), Gelenkschwellung (PT), Hypertonie (PT) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nur auf Ebene einer Einzelstudie zeigte, unterschritt der obere Rand des Konfidenzintervalls zur EULAR-Response in der Meta-Analyse nicht die Relevanzschwelle (siehe Tabelle 4-4). Hinsichtlich des signifikanten Unterschiedes in der Meta-Analyse zur Krankheitsaktivität (DAS28-4(ESR) $\leq$ 3,2) zuungunsten von Tofacitinib+MTX, konnte dieser Effekt allerdings anhand der weiteren Operationalisierungen zur Krankheitsaktivität (SDAI $\leq$ 11, CDAI $\leq$ 10 und DAS28-4(CRP) $\leq$ 3,2) nicht bestätigt werden. Folglich ergibt sich in der Gesamtbewertung des Endpunktes „niedrige Krankheitsaktivität" – unter Berücksichtigung aller Operationalisierungen sowie des nicht signifikanten Unterschiedes hinsichtlich des CDAI $\leq$ 10, welcher keine Erhebung eines Entzündungsparameters vorsieht und dadurch keine Abhängigkeit auf diese Laborparameter aufweist – insgesamt kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Für die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen für die Systemorganklasse – Skelettmuskulatur -, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) ergab sich zwar in jeder der Einzelstudie (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, jedoch konnte durch Erhöhung der Ereignisraten in der meta-analytischen Zusammenfassung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Tofacitinib+MTX beobachtet werden.

Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD konnte nicht in der Studie ORAL STRATEGY bestätigt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Ausschluss- bzw. Abbruchkriterien bei Lymphopenie sind die Patienten in beiden Studien einem unterschiedlichen Risiko für schwerwiegende Infektionen ausgesetzt. Die diesbezüglichen Vorgaben der Fachinformation sind nur in der ORAL

STRATEGY adäquat umgesetzt. Die meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse sollte daher für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt werden. Für den deutschen Versorgungskontext sind für diesen Endpunkt nur die Ergebnisse der ORAL STRATEGY relevant. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist für diesen Endpunkt daher nur die Studie ORAL STRATEGY zu berücksichtigen, in welcher sich gegenüber Adalimumab kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte (RR = 2,05, 95 %-KI [0,78–5,41], p-Wert = 0,146).

Daraus ergibt sich in der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse weiterhin eine Vergleichbarkeit der Verträglichkeit zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Dies spiegelt sich ebenso in den Langzeit-Sicherheitsdaten von Tofacitinib wider, welche eine vergleichbare Inzidenzrate an schwerwiegenden Infektionen im Vergleich zu bDMARDs zeigen.

Darüber hinaus zeigen die Langzeitbeobachtungen über mehr als 8 Jahre, dass mögliche unerwünschte Ereignisse gut antizipierbar sind und in der Historie keine unerwarteten Nebenwirkungen – als bereits durch die klinischen Studien bekannten – hinzugekommen sind.

Die gewonnenen Ergebnisse konnten durch die jeweiligen Sensitivitätsanalysen gestützt werden. Auch das Pooling der ehemaligen Teilpopulationen c)- und d)-Kombi ergab keine unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zur Studienpopulation, wodurch der Anteil von < 10 % nicht konformer Patienten innerhalb der Studienpopulation, keinen Einfluss auf den Gesamteffekt zeigte.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Evidenz auf Basis der Gesamtpopulation ein vergleichbares Nutzen-/Risiko-Profil für die Behandlung mit Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX bei „bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“. Ein Zusatznutzen sowie auch ein geringerer Nutzen von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX ist somit nicht belegt.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Endpunkte mit Signifikanz in mindestens einer Studie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder in der Meta-Analyse

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**	**RR [95 %-KI], p-Wert**
Morbidität			
Remission			
DAS28-4(ESR) < 2,6 nach 12 Monaten	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,58 [0,34–0,98], p = 0,043 0,53 [0,29–0,98], p = 0,042 -7,83% [-15,23%--0,43%], p = 0,038	0,86 [0,62–1,19], p = 0,352 0,83 [0,56–1,23], p = 0,351 -2,47% [-7,65%–2,71%], p = 0,350	0,76 [0,58–1,01], p = 0,057 I² = 33 %
Krankheitsaktivität			
DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 nach 12 Monaten	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,71 [0,49–1,03], p = 0,073 0,63 [0,39–1,04], p = 0,072 -8,29% [-17,23%–0,64%], p = 0,069	0,82 [0,66–1,02], p = 0,071 0,75 [0,55–1,02], p = 0,070 -6,03% [-12,53%–0,47%], p = 0,069	**0,79 [0,65–0,95], p = 0,013** I² = 0 %
Response			
EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung nach 12 Monaten	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,71 [0,49–1,03], p = 0,073 0,63 [0,39–1,04], p = 0,072 -8,29% [-17,23%–0,64%], p = 0,069	0,81 [0,65–1,02], p = 0,069 0,75 [0,55–1,02], p = 0,068 -6,05% [-12,51%–0,42%], p = 0,067	**0,78 [0,65–0,95], p = 0,012** I² = 0 %
ACR70-Response nach 12 Monaten	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,48 [1,00–2,21], p = 0,051 **1,65 [1,00–2,70], p = 0,049 8,12% [0,10%–16,14%], p = 0,047**	1,12 [0,89–1,41], p = 0,341 1,17 [0,85–1,61], p = 0,341 3,08% [-3,25%–9,42%], p = 0,340	1,21 [0,99–1,48], p = 0,061 I² = 32 %
WLQ			
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,87 [1,08–3,25], p = 0,026 2,43 [1,14–5,21], p = 0,022 18,23% [3,16%–33,31%], p = 0,018	nicht erhoben	nicht anwendbar
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,91 [0,52–1,60], p = 0,749 0,90 [0,48–1,69], p = 0,749 -1,00% [-7,10%–5,11%], p = 0,749	**0,54 [0,31–0,95], p = 0,031 0,52 [0,29–0,94], p = 0,030 -4,02% [-7,58%–-0,46%], p = 0,027**	0,69 [0,47–1,02], p = 0,066 I² = 40 %

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
	RR [95 %-KI], p-Wert **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**	**RR [95 %-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)			
Gelenkschwellung (PT)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,09 [0,01–1,63], p = 0,104 0,09 [0,00–1,61], p = 0,102 **-2,48% [-4,82%–-0,13%], p = 0,039**	Schwellenwert nicht erreicht	nicht anwendbar
Hypertonie (PT)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	5,00 [1,11–22,53], p = 0,036 **5,21 [1,13–24,08], p = 0,035** **3,98% [0,68%–7,28%], p = 0,018**	1,25 [0,53–2,99], p = 0,609 1,26 [0,52–3,08], p = 0,609 0,59% [-1,68%–2,87%], p = 0,609	1,94 [0,94–4,00], p = 0,072 I^2 = 60 %
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)			
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	3,67 [1,04–12,95], p = 0,044 **3,82 [1,05–13,91], p = 0,042** **3,98% [0,42%–7,54%], p = 0,029**	2,05 [0,78–5,41], p = 0,146 2,09 [0,78–5,62], p = 0,145 1,64% [-0,53%–3,80%], p = 0,138	**2,60 [1,21–5,57], p = 0,014** **I^2 = 0 %**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben: Skelettmuskulatur -, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,11 [0,01–2,05], p = 0,140 0,11 [0,01–2,04], p = 0,138 -1,98% [-4,13%–0,17%], p = 0,071	0,11 [0,01–2,11], p = 0,145 0,11 [0,01–2,10], p = 0,144 -1,03% [-2,16%–0,10%], p = 0,074	**0,11 [0,01–0,89], p = 0,038** **I^2 = 0 %**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,78 [1,03–3,06], p = 0,038 **1,93 [1,04–3,56], p = 0,037** **6,97% [0,55%–13,38%], p = 0,033**	1,15 [0,68–1,96], p = 0,595 1,17 [0,66–2,06], p = 0,595 0,96% [-2,59%–4,51%], p = 0,595	1,42 [0,98–2,08], p = 0,067 I^2 = 19 %

Abkürzungen: ACR = *American College of Rheumatology*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, I^2 = Heterogenität, SF-36 = *Short Form-36*, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Das Ziel des vorliegenden Befristungsdossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit MTX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab in Kombination mit MTX bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer rheumatoider Arthritis, die bei Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren unzureichend auf eine bzw. unzureichend auf mehrere csDMARD-Behandlungen angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität („Gesamtmortalität“), Morbidität („Remission [z. B. EULAR/ACR, DAS28-4]“, „Response [z. B. ACR und EULAR-Response]“, „Schmerz“, „Krankheitsaktivität [z. B. PatGA, PhysGA]“, „Fatigue [FACIT-F]“, „körperlicher Funktionsstatus [HAQ-DI]“, „Einschränkungen im Arbeitsleben [WLQ, WPAI]“, „Schlafprobleme [MOS]“ und „EQ-5D VAS“), gesundheitsbezogene Lebensqualität („SF-36“) und Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“, „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“).

In die Bewertung gingen zwei direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs) ein (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY), welche nachfolgend die Darstellung von Meta-Analysen ermöglichten.

Hinweis:

Im vorliegenden Befristungsdossier zu Tofacitinib werden die ehemaligen Teilpopulationen c)-Kombi (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf ein csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen hatten) und d)-Kombi (Patienten, die unzureichend auf mehrere csDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen hatten) gemäß Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu einer gemeinsamen Patientenpopulation zusammengefasst, da diese Patienten mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar sind [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b].

Da in den beiden identifizierten Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY der Anteil der relevanten Patientenpopulation (siehe obige Beschreibung) jeweils mehr als 80 % beträgt, werden primär die Auswertungen auf Basis der gesamten Studienpopulation, welche Tofacitinib in Kombination mit MTX bzw. Adalimumab in Kombination mit MTX erhalten haben, dargestellt (siehe Tabelle 4-5). Über beide Studien hinweg liegt der Anteil an Patienten, die der relevanten Patientenpopulation entsprechen, bei über 90 % (91,02 %). Die Berücksichtigung des Schwellenwerts von 80 % ist damit in Einklang mit dem Methodenpapier 5.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017].

Tabelle 4-5: Anteil der Auswertungspopulation, die der relevanten Patientenpopulation des Befristungsdossier entsprechen

	ORAL STANDARD			ORAL STRATEGY		
	Tofacitinib 5 mg + MTX	**Adalimumab + MTX**	**Total**	**Tofacitinib 5 mg + MTX**	**Adalimumab + MTX**	**Total**
Anzahl Patienten in c)-Kombi und d)-Kombi	179	178	357	347	351	698
FAS	198[a]	199[a]	397	376	386	762
Anteil	90,4 %	89,4 %	89,9 %	92,3 %	90,9 %	91,6 %

Abkürzungen: FAS = *Full Analysis Set*, GCP = *Good Clinical Practice*, MTX = Methotrexat.

a: Nach Abschluss der Studie ORAL STANDARD und nach Fertigstellung des Studienberichts wurde ein Zentrum aufgrund des Bekanntwerdens bedeutender *Good Clinical Practice* (GCP)-Verstöße aus sämtlichen Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen. Dieses Zentrum hatte insgesamt 9 Patienten in die 5 Behandlungsgruppen eingeschlossen. In den beiden relevanten Therapiearmen betrifft das konkret 5 Patienten (Tofacitinib: N = 3, Adalimumab: N = 2), die nachträglich aus allen Analysen zur Wirksamkeit ausgeschlossen wurden. Für die Analysen zur Sicherheit/Verträglichkeit sind die Patienten weiterhin eingeschlossen, sodass diese Analysen auf dem FAS von jeweils 201 Patienten (Tofacitinib: 89,0 % und Adalimumab: 88,6 %) beruhen.

Der Einfluss des Einschlusses von nicht auswertungsrelevanten Patienten wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse überprüft. Hierzu werden den Ergebnissen der Gesamtpopulation, die gepoolten Ergebnisse der beiden Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi im Rahmen von Forest-Plots gegenübergestellt und bewertet. Lag kein anderer Effekt zwischen den jeweiligen Meta-Analysen (Pooling der Teilpopulationen und der Gesamtpopulation) vor, wurde zur Ableitung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Darüber hinaus werden im Abschnitt 4.2.5.4 noch weitere Sensitivitätsanalysen beschrieben, die den Einfluss von fehlenden Werten auf das jeweilige Ergebnis pro Endpunkt auf Basis der Gesamtpopulation untersucht.

Die Sensitivitätsanalysen wurden ebenfalls für das Pooling der beiden Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi durchgeführt, jedoch wird nachfolgend lediglich die NRI Auswertung zum Pooling im Dossier dargestellt.

Hinweis:

Die Ergebnisse für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung – i. e. die Patienten der Gesamtpopulation, welche durch die gepoolte Analyse der beiden Teilpopulationen nicht erfasst werden – werden detailliert im Anhang 4-G dargestellt. Da diese Patientengruppe (Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung) für die im vorliegenden Dossier relevante Fragestellung sowie Befristung nicht unmittelbar relevant ist, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse als Anhang zum vorliegenden Modul 4A.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-6: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist.
E3	Intervention	Tofacitinib 5 mg BID (in Kombination mit MTX)
E4	Vergleichstherapie	Adalimumab 40 mg/jede zweite Woche in Kombination mit MTX
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	**Mortalität:** • Gesamtmoralität **Morbidität:** • Remission • Krankheitsaktivität • Ansprechen • Schmerz • Funktionsstatus • Einschränkung im Arbeitsleben • Schlafqualität • Fatigue • EQ-5D VAS **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** • SF-36 **Sicherheit:** • Unerwünschte Ereignisse (gesamt) (UE) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse events of special interest* [AESI]) • Unerwünschte Ereignisse nach *System Oran Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

		• Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht)
E7	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
E8	Studiendauer	≥ 24 Wochen (bzw. 6 Monate)
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E: Einschlusskriterium; A: Ausschlusskriterium Abkürzungen: BID = Bis in die (zweimal täglich); bDMARD = *biological DMARD*; MTX = Methotrexat; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.		

Studientyp (Design):

Für die Indikation der rheumatoiden Arthritis (RA) und die Vergleichsinterventionen sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT) möglich und durchführbar. Da RCT bei adäquater Durchführung die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ausschließlich Studien mit diesem Design berücksichtigt.

Patientenpopulation:

Das hier beschriebene Anwendungsgebiet A umfasst die Patienten im Rahmen der Zulassung von Tofacitinib, die bei Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit einem csDMARD angesprochen oder dieses nicht vertragen haben bzw. Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf mehrere csDMARDs aufweisen oder diese nicht vertragen haben. Im vorliegenden Anwendungsgebiet dürfen die Patienten innerhalb der rheumatoiden Arthritis noch keine Therapie mit (mindestens) einem bDMARD erhalten haben. Entsprechend nationaler und internationaler Leitlinien kann diese Therapiesituation auch durch die Bezeichnung „Zweitlinientherapie“ der RA beschrieben werden [Krüger 2012, Singh 2016, Smolen 2017b]. Die genannte Patientenpopulation entspricht den Teilpopulationen c)- und d)-Kombi im Rahmen der Ersteinreichung (Vorgangsnummer 2017-05-01-D-283), welche mit einer Befristung bis zum 01.05.2018 versehen wurde [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b]. Diese beiden Teilpopulationen werden im vorliegenden Dossier nun als eine gemeinsame Patientenpopulation („bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“) betrachtet und bewertet.

Als Patienten „mit ungünstigen Prognosefaktoren“ werden diejenigen Patienten eingestuft, bei denen entweder (zumindest) Gelenkerosionen vorliegen, die (zumindest) bezüglich der Rheumafaktoren und/oder Antikörper gegen citrullinierte Peptide positiv getestet wurden, oder die (zumindest) eine hohe Krankheitsaktivität (d. h. DAS28 > 5,1) aufweisen.

Intervention:

Die Intervention besteht aus einer zweimal täglichen oralen Gabe von 5 mg Tofacitinib in Kombination mit MTX entsprechend der Fachinformation. Die Gabe von Tofacitinib kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen [Pfizer Pharma GmbH 2017].

Vergleichstherapie:

Zur Darlegung des Nutzens und Zusatznutzens wird Adalimumab in Kombination mit MTX aus den möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (bDMARDs) gemäß der Maßgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016]

Da seitens G-BA sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf ein csDMARD ansprachen oder dieses nicht vertragen haben (ehemalige Population c)-Kombi) bzw. für Patienten, die unzureichend auf mehrere csDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (ehemalige Population d)-Kombi), ein bDMARD in Kombination mit MTX als Vergleichstherapie bestimmt wurde, können diese beiden Populationen zu einer Gesamtpopulation zusammengefasst werden.

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Humira 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Humira fortgesetzt werden. [AbbVie Ltd. 2017]

Endpunkte:

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

<u>Mortalität</u>

- Gesamtmortalität

<u>Morbidität</u>

- Remission (*American College of Rheumatology* [ACR]/*European League Against Rheumatism* [EULAR]-Remission; *Disease Activity Score* [DAS]28-4(ESR) < 2,6; DAS28-4(CRP) < 2,6; *Clinical Disease Activity Index* [CDAI] ≤ 2,8; *Simplified Disease Activity Index* [SDAI] ≤ 3,3)

- Krankheitsaktivität (DAS28-4(ESR) ≤ 3,2; DAS28-4(CRP) ≤ 3,2; *Patient Global Assessment* [PatGA], *Physician Global Assessment* [PhysGA], CDAI ≤ 10; SDAI ≤ 11)
- Ansprechen (EULAR-Response [ESR; Gute Verbesserung/Gute oder moderate Verbesserung]; EULAR-Response [CRP; Gute Verbesserung/Gute oder moderate Verbesserung]; ACR70 Response; ACR50 Response)
- Schmerz
- Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* [FACIT-F])
- Funktionsstatus (*Health Assessment Questionnaire Disability Index* [HAQ-DI] [Verbesserung ≥ 0,22 Punkte]; HAQ-DI [Verbesserung ≥ 0,3 Punkte]; HAQ-DI [Verbesserung ≥ 0,5 Punkte])
- Einschränkung im Arbeitsleben (*Work limitations questionnaire* [WLQ]; *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* [WPAI])
- Schlafqualität (*Medical Outcome Study* [MOS] Schlafscore)
- *EuroQol Group* (EQ)-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *Short-Form 36* (SF-36)

Sicherheit/Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT (sowie nach Schweregrad)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI, *Adverse events of special interest*)
    - Schwere Infektionen
    - Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung
    - Herpes Zoster
    - Tuberkulose
    - Nicht-Melanom Hautkrebs
    - Gastrointestinale Perforation
    - Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)
    - Erhöhte Leberwerte
    - Erhöhte Kreatininwerte im Blut
    - Neutropenie

  - Lymphopenie
  - Anämie
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Vollpublikation verfügbar:

Als Vollpublikation gelten Studienberichte oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.

Studiendauer:

Die Mindeststudiendauer für den Einschluss betrug 24 Wochen (6 Monate). Vor dem Hintergrund des chronischen Krankheitsverlaufs lassen die Daten zu Woche 24 zur langfristigen Symptomverbesserung keine Aussagen im Hinblick auf einen Zusatznutzen zu, so dass – wenn möglich – Daten zu Monat 12 hinzugezogen werden sollten. Mit diesem Kriterium wird der Position des G-BA gefolgt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016].

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Am 07.03.2018 wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien im Indikationsgebiet durchgeführt. Die folgenden Datenbanken wurden hierfür jeweils durchsucht:

- MEDLINE®
- Embase®/Embase®-Alert
- Cochrane Library

In Embase®/Embase®-Alert wurde ein validierter Filter zur Suche nach RCT angewendet [Wong 2006] und gemäß der vorgegebenen Syntax von Cochrane für Embase®/Embase®-Alert angepasst (http://osh.cochrane.org/embase).

Die Suche in MEDLINE® wurde in Anlehnung an den Filter *„Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identfying randomized trials in MEDLINE®: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“* aufgebaut und entsprechend auf ProQuest® übertragen.

Wegen der geringeren Variabilität und Differenziertheit der potenziellen Suchalgorithmen erfolgte die Suche in der *Cochrane*-Datenbank lediglich mit der Einschränkung nach klinischen Studien.

Eine zeitliche Einschränkung bei der Suche in der MEDLINE®-, Cochrane-, Embase®- bzw. Embase®-Alert-Datenbank fand nicht statt.

Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Studienregister clinicaltrials.gov (http://clinicaltrials.gov/), *EU Clinical Trials Register* (http://www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (http://apps.who.int/trialsearch/) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden zur Identifizierung von dossierrelevanten randomisierten Studien durchsucht.

Für die Suchoberflächen wurde jeweils die Suchstrategie hinsichtlich Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche angepasst. Zur Steigerung der Sensitivität wurde als Suchstrategie die Intervention („tofacitinib“, „tasocitinib“, „tofacitinibum“, „tofacitinib citrate“, „Xeljanz“, „CP 690,550“, „CP 690550“, „CP-690,550“, „CP-690550“, „CP690550“, „CP690,550“, „UNII-87LA6FU830“) ohne Einschränkung der Indikation oder des Studientyps (RCT) herangezogen. Weiterhin wurde eine zeitliche Einschränkung der Suchen nicht vorgenommen. Die Durchführung der vollständigen Suchen in den vorher genannten Studienregistern fand am 05.03.2018 statt. Außerdem wurde firmenintern eine Suche nach abgeschlossenen, laufenden sowie ggf. abgebrochenen Studien vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer wurden – nach Bereinigung der Dubletten – unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (siehe Tabelle 4-6 [Ein- und Ausschlusskriterien]) hin beurteilt und bei relevanter Einstufung als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden diese Treffer von diesen wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

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

Ebenso wurde bei der Selektion der Treffer aus den Studienregistern verfahren. Diese zusätzlichen Quellen wurden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar – als Volltexte beschafft bzw. auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Basis der Vorgaben des IQWiG [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017] und der Verfahrensordnung [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a] für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Dazu wurden folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers

- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

B. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse von Endpunkten:

- adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten fachlichen Prüfer überprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung der fachlichen Prüfer wurden durch Diskussion aufgelöst.

Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-F gewählt.

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils in zwei Kategorien als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei einer relevanten Verzerrung auf Studienebene ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, wurden die Endpunkte jeweils trotzdem neu bewertet.

Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotenzials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden „hoch“ verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage für heterogene Ergebnisse und die Einschätzung der Aussagesicherheit.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Für die eingeschlossenen randomisierten kontrollierten klinischen Studien wurden das Design und die Methodik gemäß der Anforderungen nach *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) dargestellt. In Anhang 4-E wurden die für die Nutzenbewertung herangezogenen RCTs separat anhand der CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive eines studienspezifischen *Flow-Charts* beschrieben. Alle Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Im vorliegenden Dossier wurden die Studien anhand ihrer Studiendauer, dem Ort und Zeit der Durchführung, der Patientenpopulation, der Intervention und ihrer definierten primären und sekundären Zielkriterien charakterisiert (siehe Abschnitt 4.3.1.2).

Die Studienpopulationen der eingeschlossenen randomisierten klinischen Studien A3921064 (ORAL STANDARD) und A3921187 (ORAL STRATEGY) wurden durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie durch die folgenden zu Studienbeginn erhobenen Patientencharakteristika/demografischen Daten beschrieben:

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- BMI
- Ethniziät
- Region
- Krankheitsdauer
- ESR-Wert (*Erythrocyte Sedimentation Rate*)
- CRP-Wert (C-reaktives Protein)
- DAS28-4
- Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke

- Anzahl geschwollener Gelenke
- Anti-CCP
- Rheumafaktor
- HAQ-DI

Die Studienpopulationen sowie die Behandlungsgruppen wurden deskriptiv verglichen und für das *Full Analysis Set* (FAS) dargestellt. Die deskriptive Gegenüberstellung der beiden Studienpopulationen diente darüber hinaus der Beurteilung einer ausreichenden Ähnlichkeit und folglich der Eignung einer Zusammenfassung im Rahmen von Meta-Analysen.

Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sollen bei der Nutzenbewertung die folgenden Nutzenaspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung von Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität. Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dargestellt, die diese Voraussetzung – sofern möglich – erfüllen.

Da zwei relevante Studien für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, sind die jeweiligen Operationalisierungen zu den Endpunkten aus den Studien in Abschnitt 4.3 dargestellt. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse fand nur bei hinreichender Vergleichbarkeit der jeweiligen Operationalisierung statt.

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

<u>Mortalität:</u>

- Gesamtmortalität

<u>Morbidität:</u>

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

- HAQ-DI
- WLQ
- WPAI
- MOS Schlafscore
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- SF-36

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT (sowie Schweregrad)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)
    - Schwere Infektionen
    - Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung
    - Herpes Zoster
    - Tuberkulose
    - Nicht-Melanom Hautkrebs
    - Gastrointestinale Perforation
    - Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)
    - Erhöhte Leberwerte
    - Erhöhte Kreatininwerte im Blut
    - Neutropenie
    - Lymphopenie
    - Anämie
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität

Gesamtmortalität:

Die Gesamtmortalität stellt per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar und wird folglich auch in der Niederschrift des G-BA aufgeführt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016].

In beiden Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) wurden die Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.

Morbidität

DAS28-4:

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

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

Laut G-BA Beratung ist der DAS28 als patientenrelevant einzustufen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016]. Die Ableitung der Schwellenwerte des DAS28 für die Beurteilung einer Remission (< 2,6) und einer niedrigen Krankheitsaktivität (≤ 3,2) kann der Publikation [Fransen 2005] entnommen werden.

EULAR-Response:

Die EULAR-Response misst die Veränderung der Krankheitsaktivität über den Verlauf. Ein Patient wird einer der drei Kategorien eingestuft: keine Verbesserung, moderate Verbesserung, gute Verbesserung (jeweils gegenüber Baseline). Die drei Kategorien beruhen auf den Werten des DAS28-4 und sind anhand des folgenden Schemas definiert [Fransen 2005, van Gestel 1996]:

Tabelle 4-7: Definition der EULAR-Response

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

Die Validierung der Schwellenwerte orientiert sich an der Arbeit von van Gestel 1996 [van Gestel 1996] und wurde darauffolgend aktualisiert und angepasst [Fransen 2005]. Aus dieser Operationalisierung ergibt sich, dass deren Kriterien eine detailliertere Diskrimination bezüglich eines Therapieansprechens ermöglichen als es die dichotome Betrachtung der DAS28-4 Remission leisten kann. Da es sich um eine alternative Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunktes „DAS28“ handelt, ist auch der Endpunkt „EULAR-Response“ als patientenrelevant anzusehen.

ACR/EULAR-Remission und ACR Response:

Der ACR ist ein Instrument, welches vom *American College of Rheumatology* zur Beurteilung der Wirksamkeit definiert wurde. Der ACR zur Beurteilung des Ansprechens existiert auf Basis verschiedener Schwellenwerte (z. B. ACR50 und ACR70) und berechnet sich allgemein aus den folgenden Einzelkomponenten:

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

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

Ein Ansprechen bezüglich des ACR50 liegt vor, wenn der Patient in den ersten beiden Einzelkomponenten eine mindenstens 50 %-ige Verbesserung sowie jeweils mindestens eine

50 %-ige Verbesserung in mindestens drei der fünf weiteren Einzelkomponenten erfährt. Die Definition des ACR70 gilt analog.

Verbesserungen um 50 % bzw. 70 % gehören zu den relevanten Maßen zur Beurteilung von Behandlungseffekten im Behandlungsalltag und in klinischen Zulassungsstudien [Aletaha 2008, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2015]. In diversen Cochrane-Reports zur Bewertung der Evidenz von DMARDs, einschließlich zweier Netzwerk-Meta-Analysen zur Bewertung von Biologika [Singh 2009] bzw. Biologika und Tofacitinib [Singh 2016] bei Patienten, die auf MTX oder andere klassische DMARDs nicht angesprochen hatten, wird ACR50 als primärer *Outcome*-Parameter herangezogen. Veränderungen des ACR um 50 % oder sogar 70 % sind entsprechend der obigen Definitionen mit Sicherheit vom Patienten als wahrnehmbar einzuschätzen. Obwohl der G-BA der klinischen Relevanz dieser relativen Veränderungen, falls sie allein auftreten würden, kritisch entgegensteht [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016], werden diese aus den genannten Gründen dennoch als patientenrelevant angesehen. Analoge Effekte in weiteren patientenrelevanten Endpunkten sollten dennoch vorliegen, um diese Einschätzung zu erhärten.

SDAI:

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

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

Der SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) ist ein validiertes Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität von Patienten mit rheumatoider Arthritis in klinischen Studien [Aletaha 2005b, Cuomo 2006, Smolen 2003]. Da der Score überwiegend direkt patientenrelevante Krankheitsaktivitäts-Merkmale abbildet, wird er als patientenrelevant eingestuft. Auch für diesen Endpunkt gilt jedoch die Aussage des G-BA [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016], dass das Muster mehrerer patientenrelevanter Endpunkte für die Beurteilung des Zusatznutzens heranzuziehen sei und bei nur punktuellen Effekten im SDAI bei Verwendung von mehreren Operationalisierungen für einen Endpunkt zusätzlich diskutiert werden muss, welches der Wert des zusätzlichen Informationsgehaltes (hier u. a. gegenüber dem DAS28-4) ist.

CDAI:

Der CDAI (*Clinical Disease Activity Index)* ist ein Summenscore für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der im klinischen Alltag gegenüber dem SDAI bevorzugt angewendet wird, da die Notwenigkeit der Erhebung des CRP entfällt und aus diesen Gründen praktikabler und praxistauglicher ist [Aletaha 2005a]. Der CDAI setzt sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen:

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

Der CDAI wird aus analogen Überlegungen und mit ähnlichen Einschränkungen wie zuvor für den SDAI als patientenrelevant eingestuft.

Schmerzbeurteilung durch den Patienten:

Die Schmerzbeurteilung durch den Patienten wird anhand einer visuellen Analogskala erfasst, bei der der Patient die Intensität seiner Schmerzen auf einer Skala von 0 (keinerlei Schmerz) bis 100 (größte Schmerzen) beurteilt. Es handelt sich um ein validiertes Instrument in der vorliegenden Indikation [Linde 2008]. Die Intensität der durch RA bedingte Schmerzen wird direkt vom Patienten erfahren sowie beurteilt und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Auch laut G-BA Beratung ist der Endpunkt „Schmerzen“ als patientenrelevant einzustufen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016].

Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA):

Der PatGA (*Patient Global Assessment*) ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei der der Patient auf einer visuellen Analogskala die Frage „Wie schätzen Sie heute Ihre Krankheitsaktivität ein?“ auf einer Skala von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 100 (höchste Krankheitsaktivität) beurteilt. Es handelt sich um ein validiertes Instrument in der vorliegenden Indikation [Egsmose 2015, Linde 2008]. Die Auswirkung der Krankheitsaktivität wird vom Patienten erfahren sowie beurteilt und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Auch laut G-BA Beratung ist die Erfassung der Krankheitsaktivität als Endpunkt als patientenrelevant einzustufen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016].

Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA):

Der PhysGA (*Physician Global Assessment*) ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei der der Arzt die Krankheitsaktivität des Patienten auf einer Skala von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 100 (höchste Krankheitsaktivität) beurteilt. Laut G-BA Beratung ist die Krankheitsaktivität als Endpunkt prinzipiell als patientenrelevant einzustufen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016], jedoch ist die Beurteilung durch den Arzt nicht immer konform mit der des Patienten. Da der PhysGA aber in einigen der dargestellten Endpunkte als eine Komponente enthalten ist, ist die separate Darstellung dieses Endpunktes zur Beurteilung des Gesamtbildes hinsichtlich des Zusatznutzens sehr wichtig und wird daher zur Beurteilung patientenrelevanter Effekte ebenfalls dargestellt.

Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter bzw. geschwollener Gelenke:

Die Anzahl der empfindlichen/druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke wird mittels zweier verschiedener Ansätze bestimmt. Zum einen auf Basis von insgesamt 28 Gelenken und zum anderen auf Basis von insgesamt 68 (empfindliche/druckschmerzhafte) bzw. 66 (geschwollene) Gelenken. Der Patient selbst beurteilt den Status jedes dieser möglicherweise betroffenen Gelenke und daher ist jede Operationalisierung dieses Endpunktes unmittelbar patientenrelevant [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016].

FACIT-F:

Der FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) ist ein Instrument zur Erfassung der Erschöpfung (*Fatigue*). Hierbei handelt es sich um ein validiertes Messinstrument [Cella 2005]. Die MCID liegt bei ≥ 4 Punkten [Strand 2012]. *Fatigue* wird direkt vom Patienten erfahren sowie beurteilt und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Auch laut G-BA Beratung ist *Fatigue* als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016].

HAQ-DI:

Der HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*) ist ein Instrument zur Erfassung der Behinderung durch RA [Bruce 2003, van Groen 2010]. Es werden acht alltägliche Funktionsbereiche (Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen, weitere Tätigkeiten) abgefragt und in einem Score zusammengefasst. Für jeden der acht Funktionsbereiche werden die Werte 0 (keine Einschränkung), 1 (leichte Einschränkung), 2 (starke Einschränkung) oder 3 (unfähig, die Tätigkeit auszuführen) vergeben. Der HAQ-DI Score berechnet sich dann als Mittelwert aus diesen acht Werten. Höhere Werte gehen mit einer größeren Beeinträchtigung einher. Es

handelt sich um einen in der Indikation RA validierten Score [Fries 1980, Fries 1982, Ramey 1992]. Es werden direkt vom Patienten das Vorhandensein und die Ausprägung der körperlichen Einschränkung dokumentiert, der Endpunkt ist somit unmittelbar patientenrelevant. Als MCID gilt eine Verbesserung um mindestens 0,22 Punkte [Aletaha 2008, Wells 1993], in diesem Dossier werden zudem Responderanalysen zu weiteren (größeren) Schwellenwerten (0,3 und 0,5 Punkte) dargestellt.

WLQ:

Der WLQ (*Work Limitations Questionnaire*) ist ein Instrument zur Erfassung der Einschränkungen im Arbeitsleben, die durch die Krankheit bedingt sind [Lerner 2001]. Der WLQ besteht aus vier Einzeldimensionen und einem Indexscore zur Erfassung des allgemeinen Arbeitsverlusts:

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

Beim WLQ handelt es sich um einen validierten Fragebogen [Lerner 2001, Walker 2005]. Es werden direkt vom Patienten das Vorhandensein und die Ausprägung der Einschränkungen im Arbeitsleben dokumentiert, der Endpunkt ist somit unmittelbar patientenrelevant. Für die Einzeldimensionen wird jeweils eine MCID von 13 Punkten, für den Indexscore eine MCID von 5 Punkten verwendet [Roy 2011]. Aus dem Kontext ergibt sich bereits, dass der WLQ nur von berufstätigen RA-Patienten ausgefüllt werden kann.

WPAI

Der WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*) ist ein Instrument zur Messung des Effektes der Gesundheit sowie des Schweregrads der Symptome auf die Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit, die letzten sieben Tage betreffend. Insgesamt stehen zwei Versionen zur Verfügung, der WPAI – allgemeine Gesundheit (WPAI – *general health*) sowie der WPAI – spezifisches Gesunheitsproblem (WPAI – *specific health problem*). Letzterer kann auf die spezifische Erkrankung angepasst und modifiziert werden.

Der WPAI untersucht das Ausmaß der Fehlzeiten (Absentismus), Präsentismus sowie die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, welche der generellen Gesundheit bzw. einem spezifischen Gesundheitsproblem, zugerechnet werden können. Insgesamt umfasst der WPAI sechs Fragen zu den Themen:

- derzeitiger Beschäftigungsstatus
- Anzahl an versäumten Stunden aufgrund gesundheitlicher Probleme
- Anzahl an versäumten Stunden aufgrund von anderen Gründen
- tatsächliche Arbeitsstunden
- Grad, zu dem die Gesundheit die Produktivität während der Arbeit beeinflusst
- Grad, zu dem die Gesundheit die regulären Aktivitäten beeinflusst.

Die Antwortmöglichkeiten sind je Frage sehr individuell. So exisitieren die Antwortmöglichkeiten (ja/nein) zum Beschäftigungsstatus, die Anzahl der Stunden sowie eine Skala von 0–10 (Gesundheitsprobleme haben keinen Einfluss [0] bis Gesundheitsprobleme halten mich von der Arbeit bzw. den täglichen Aktivitäten ab [10]) um den Grad der Beeiflussung zu messen. [Tang 2011] Gemäß Literatur konnte die Validität des WPAI auch anhand von RA-Patienten gezeigt werden. [Zhang 2010]

MOS Schlafscore:

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben oft eine schlechte Schlafqualität und folglich eine verminderte Lebensqualität [Detert 2016]. Chronische Schlafstörungen sind zudem mit erhöhter Mortalität assoziiert [Cappuccio 2010]. Schlafprobleme werden direkt vom Patienten erfahren sowie beurteilt und daher ist dieser Endpunkt als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. Der MOS (*Medical Outcome Study*) Schlafscore ist ein validiertes Instrument zur Erfassung von Schlafproblemen [Stewart 1994, Wells 2010]. Der Score besteht aus sieben Subskalen und einem Summenscore, der die Schlafprobleme quantifiziert. In diesem Dossier werden die Ergebnisse des Summenscores dargestellt. Als Schwellenwert gilt eine Verbesserung um mindestens 6 Punkte im Sinne einer MCID als relevant [Pope 2015, Wells 2007].

EQ-5D VAS:

Der *EuroQol Group* (EQ)-5D ist ein krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogene Lebensqualität eines Patienten, welcher im Indikationsgebiet der rheumatoiden Arthritis validiert ist [Hurst 1997]. Der EQ-5D besteht aus den fünf Dimensionen Mobilität, Fähigkeit sich selbst zu versorgen, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Ängste/Niedergeschlagenheit, welche auf Basis von fünf Ausprägungen (keine Probleme, einige Probleme, moderate, starke und extreme Probleme) bewertet werden (Nutzwert; *Utility Score*). Darüber hinaus wird der aktuelle Gesundheitszustand mittels einer *Visual Analogue Scale* (VAS) vom Patienten selbst eingeschätzt.

Anhand der EQ-5D VAS bewerten die Patienten auf einer Skala von null „schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand“ bis 100 „bester vorstellbarer Gesundheitszustand“ ihren

Gesundheitszustand. Höhere Werte stellen dabei insgesamt einen besseren Gesundheitszustand dar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36:

Der SF-36 ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [McHorney 1993]. Er besteht aus acht Domänen und zwei Komponentenscores:

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

Der SF-36 ist für die Indikation der rheumatoiden Arthritis validiert [Kosinski 2000, Talamo 1997]. Die MCID liegt für die beiden Komponentenscores sowie für die übrigen Domänen bei ≥ 5 Punkten [Kosinski 2000, Lubeck 2004, Strand 2012]. Laut G-BA Beratung ist der SF-36 als patientenrelevant einzustufen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016].

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Darstellung der auftretenden unerwünschten Ereignisse (nach SGB V) während der Behandlung bzw. in einem definierten Nachbeobachtungszeitraum wird vom IQWiG als „Ermittlung des Schadens medizinischer Interventionen“ bezeichnet. Der Nachweis der Verringerung der Nebenwirkungen gilt generell als eine Verminderung der Morbidität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]. Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. Der § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt. Der G-BA benennt ausführlich die darzustellenden

Kategorien der Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbrüchen geführt haben, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sowie nach *System Organ Class* [SOC] und *Preferred Term* [PT] [ebenfalls nach Schweregrad]) [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016], die wegen der Tatsache, dass der Patient sie erlebt sowie berichtet, unmittelbar patientenrelevant sind.

Die Auswahl der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der Angaben in der Fachinformation und des Risk-Management-Plans des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib bzw. den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darüber hinaus wurden die unerwünschten Ereignisse (ebenso nach Schweregrad) nach SOC und PT anhand der in den Studienberichten aufgeführten Inzidenzen analysiert sowie in Abhängigkeit vom Vorliegen einer statistischen Signifikanz zwischen den Behandlungsgruppen bei Patientenrelevanz dargestellt. Ergänzend wurde alle SOC und PT mit einer Inzidenz von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm aufgeführt, auch wenn diese keine Unterschiede aufwiesen. Zudem erfolgte eine Selektion an SMQs – auf Basis ähnlicher Kriterien, wie für die Auswahl der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – durch die Medizin der Pfizer Pharma GmbH, welche ebenfalls bei signifikanten Unterschieden nachfolgend dargestellt werden.

Dargestellte Effektschätzer

Als Effektschätzer auf Studienebene wurde für dichotome Endpunkte (z. B. Responderanalysen, Sicherheitsendpunkte) das Relative Risiko inklusive des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls und des p-Werts berichtet. Zudem wurden für alle dichotomen Endpunkte das *Odds Ratio* sowie die Risikodifferenz (jeweils inklusive 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben. Die Interpretation der Ergebnisse fand primär anhand des Relativen Risikos unter Zuhilfenahme der interferenzstatistischen Schwellenwerte für relative Effektmaße des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) statt (siehe Abbildung 1). Im Falle, dass in mindestens einer Behandlungsgruppe keinerlei Ereignisse bezüglich des betrachteten Endpunktes aufgetreten waren, wurde 0,5 als Kontinuitätskorrektur zu den betreffenden Zellen addiert [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]. In diesen Einzelfällen wurden die Effektschätzer *ad hoc* für die Darstellungen in diesem Modul 4 des Nutzendossiers berechnet, um konsistent für die Einzelstudien einen Effektschätzer auszuweisen zu können und die Berechnung einer Meta-Analyse – im Falle von Nullzellen in den Einzelstudien – zu ermöglichen [Pfizer 2017k, Pfizer 2017j, Pfizer 2017h, Pfizer 2017g, Pfizer 2017f, Pfizer 2017b, Pfizer 2017l, Pfizer 2017o, Pfizer 2017m, Pfizer 2017n, Pfizer 2017d, Pfizer 2017e, Pfizer 2018b, Pfizer 2018c, Pfizer 2018d, Pfizer 2018e, Pfizer 2018f].

		Zielgrößenkategorie		
		Gesamt-mortalität	schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität[a]	nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Ausmaßkategorie	erheblich	0,85	0,75 und Risiko ≥ 5 %[b]	nicht besetzt
	beträchtlich	0,95	0,90	0,80
	gering	1,00	1,00	0,90
a: Voraussetzung ist, wie für alle patientenberichteten Endpunkte, die Verwendung eines validierten bzw. etablierten Instruments sowie eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums. b: Das Risiko muss für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen mindestens 5 % betragen.				

Abbildung 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]

Waren für kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, auf individueller Ebene validierte Relevanzschwellen bekannt, wurden diese Endpunkte dichotomisiert und als Responderanalysen mittels relativem Risiko, *Odds Ratio* bzw. Risikodifferenz ausgewertet.

Für kontinuierliche Endpunkte wurden neben den Mittelwerten und der zugehörigen Standardabweichung zu Studienbeginn und zum Auswertungszeitpunkt in Monat 12 die Mittelwertsdifferenzen einschließlich der 95 %-Konfidenzintervalle sowie p-Werte dargestellt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der erhaltenen Effekte wurden darüber hinaus die standardisierten Mittelwertsdifferenzen (SMD, in Form von Hedges´g) ausgewiesen.

Als Irrelevanzschwelle wird in diesem Fall ein Wert von 0,2 herangezogen. Liegt das korrespondierende Konfidenzintervall zum Effektschätzer vollständig oberhalb bzw. unterhalb (in Abhängigkeit von der Effektrichtung) dieser Irrelevanzschwelle, wird der Effekt als hinreichend sicher (mindestens klein) angesehen [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017].

Innerhalb der Subgruppenanalysen werden pro Subgruppe für die dichotomen sowie kontinuierlichen Endpunkte jeweils die oben beschriebenen Effektschätzer dargestellt und darüber hinaus ein Interaktions-p-Wert für den Subgruppenunterschied ausgewiesen. Die Interaktions-p-Werte basieren für dichotome Endpunkte auf Basis des relativen Risikos und für kontinuierliche Endpunkte auf der Mittelwertdifferenz.

Analysepopulationen

***Full Analysis Set* (FAS)**: Diese Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren mussten die Patienten mindestens einen Wert nach Baseline vorliegen haben für die Analyse der jeweiligen Endpunkte.

Safety Analysis Population: Diese Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den methodischen Vorgaben des IQWiG erfolgte, sofern die Studienlage dies inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ.

Bei hinreichender Ähnlichkeit von ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY betreffend der Fragestellung (klinische Homogenität) und hinreichender Homogenität der zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte (statistische Homogenität), wurden die Studienresultate quantitativ mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst. Dabei wurde die Statistik-Software R, Version 3.4.1 mit dem Paket Meta, Version 4.8-4 verwendet [Schwarzer 2017, Venables 2017].

Der Therapieeffekt wurde anhand des relativen Risikos (RR), der *Odds Ratio* (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) zusammengefasst. Es kommen zum einen Modelle mit festem Effekt zum Einsatz, die (z. B. durch die Inverse der Varianz) gewichtete Mittelwerte der Effektstärken liefern. Es werden zum anderen aber auch häufig Modelle mit zufälligen Effekten gewählt, bei denen eine Schätzung der Varianz zwischen den einzelnen Studien (Heterogenität) berücksichtigt wird. Liegen Informationen darüber vor, dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind, ist eine Meta-Analyse unter der Annahme eines festen Effekts ausreichend. Des Weiteren ist zu beachten, dass die aus einem Modell mit festen Effekten berechneten Konfidenzintervalle für den erwarteten Gesamteffekt selbst bei Vorhandensein einer geringen Heterogenität im Vergleich zu Konfidenzintervallen aus einem Modell mit zufälligen Effekten eine substanziell kleinere Überdeckungswahrscheinlichkeit aufweisen können. Die Anwendung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten stößt jedoch im Fall von nur zwei Studien an ihre Grenzen. Da im Fall sehr weniger Studien die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist, kann die Anwendung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten zu sehr breiten Konfidenzintervallen führen, die möglicherweise keine Aussagen zur Evidenzlage mehr zulassen. Gerade bei sehr wenigen Studien sollte daher die Anwendung des Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Erwägung gezogen werden [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]. Modelle mit zufälligen Effekten wurden als Ergänzung zusätzlich berechnet und dargestellt. Bei Modellen mit zufälligen Effekten, wurde die Knapp-Hartung-Methode verwendet [Veroniki 2015].

Die Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe der Berechnung der I^2-Statistik und eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert). Um statistische Heterogenität festzustellen, wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 verwendet. Für die I^2-Statistik wurden die in den IQWiG-Methoden beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität ($\geq$ 50 % indiziert substanzielle Heterogenität, $\geq$ 90 % erhebliche Heterogenität) herangezogen. War die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,05$ (Heterogenitätstest), wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Bei mittelmäßiger bzw. substanzieller Heterogenität ($I^2 \geq 50$ und < 90 %) mit $p > 0,05$ und gleichgerichteten Effekten wurde eine moderate Datenlage beschrieben und ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet. Auch bei erheblicher Heterogenität und $p \leq 0,05$ wurden zusammenfassende Schätzer berechnet, deren Interpretierbarkeit ist allerdings kritisch.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Merkmale:

- Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA/Kanada, Lateinamerika/Sonstige)
- Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1)

Wie vom G-BA und in der Methodik des IQWiG gefordert [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017], wurden mögliche Effektmodifikatoren mittels Q-Test im Rahmen einer Meta-Analyse identifiziert. Waren gleiche Kategorisierungen der Subgruppen in mehr als einer Studie verfügbar, so wurden die Effektschätzer zunächst innerhalb der jeweiligen Subgruppe über die Studien hinweg meta-analytisch in einem Modell fixer Effekte zusammengefasst und dann im Rahmen einer weiteren Meta-Analyse auf Heterogenität überprüft. Angewandt wurde auch hier der Q-Test. Lag dessen p-Wert unter 0,05, wurde dies als Beleg für eine Effektmodifikation gewertet, ein p-Wert ≥ 0,05 und < 0,2 als Hinweis. Detaillierte Ergebnisse zu Subgruppen wurden – analog zum Methodenpapier des IQWiG – präsentiert, wenn es mindestens Belege auf eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstest < 0,05) zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017].

Ergänzend wurde in den dargestellten Forest-Plots des vorliegenden Modul 4A ebenso die entsprechende Meta-Analyse auf Basis des Modells zufälliger Effekte ausgewiesen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In der primären Analyse für diese Nutzenbewertung werden die Responderanalysen gemäß des NRI-Ansatzes (*Nonresponder Imputation*) ausgewertet, der auch in den statistischen Analyseplänen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY geplant waren und im Studienbericht dargestellt wurden. Bei diesem (konservativen) NRI-Ansatz wurde für die Patienten mit fehlenden Werten zunächst *Last Observation Carried Forward* (LOCF) angewandt. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden ab dem Studienzeitpunkt zu dem für sie keine Werte mehr verfügbar waren als *Nonresponder* gezählt. Für alle Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt (bei Fragebögen werden die Sensitivitätsanalysen lediglich für die übergeordneten Komponentenscores [SF-36] bzw. dem Indexscore [WLQ] präsentiert):

- keine Imputation
- LOCF
- „reine“ NRI-Impuation 1:
  Alle Patienten mit fehlenden Werten werden als *Nonresponder* gewertet.
- „reine“ NRI-Imputation 2:
  Wie zuvor, wobei Patienten, für die keinerlei Messwert vorliegt, ausgeschlossen werden. In der Analyse sind demnach nur Patienten, für die mindestens ein Messwert (Baseline oder später) vorliegt. (Diese Sensitivitätsanalyse ist nur für die Studie ORAL STANDARD durchführbar, da in der Studie ORAL STRATEGY für jeden Patienten ein ESR-Wert vorlag.)
- „ZVT“ Imputationsverfahren:
  Für Patienten mit fehlenden Werten wird in beiden Behandlungsgruppen jeweils diejenige Rate an *Nonrespondern* imputiert, die derjenigen aus der Kontrollgruppe, d. h. der Gruppe, die in der Studie mit ZVT behandelt wird, entspricht.

- „Worst-case“ Imputationsverfahren:
  Wie oben, jedoch werden jeweils Werte gemäß der Rate der „schlechteren“ Behandlungsgruppe (d. h. diejenige mit der niedrigeren *Responder*ate) imputiert. Die Behandlungsgruppe mit der „schlechteren“ Rate wechselt entsprechend je nach Endpunkt.

Nur für den Endpunkt DAS28-4(ESR) wird zusätzlich die folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt und dargestellt:

- Lineare Interpolation der fehlenden DAS28-4(ESR)-Werte mittels der DAS28-4(CRP)-Werte. Die Daten werden gemäß der Formel:

  DAS28-4(ESR) = X + DAS-28-4(CRP) [im Tofacitinib-Arm]
  DAS28-4(ESR) = Y + DAS-28-4(CRP) [im Kontrollarm]

  ersetzt.

Diese Sensitivitätsanalyse wird lediglich für die Studie ORAL STANDARD dargestellt, da in der Studie ORAL STRATEGY – im Gegensatz zur Studie ORAL STANDARD – in allen Studienzentren ein ESR-Test durchgeführt wurde.

Die genannten Sensitivitätsanalysen wurden ebenfalls für die meta-analytische Zusammenfassung erstellt und im vorliegenden Dossier dargelegt.

Wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben, werden die Ergebnisse auf Basis der gesamten Studienpopulation (Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX) für ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY hinsichtlich ihrer Robustheit bewertet, indem sie den gepoolten Ergebnissen der ehemaligen Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi mittels Forest-Plot gegenübergestellt werden. Mit dieser Auswertung soll der Einfluss der Einbeziehung eines geringen Anteil (< 10 %) an nicht konformen Patienten bewertet werden.

Die Ergebnisse für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung – i. e. die Patienten der Gesamtpopulation, welche durch die gepoolte Analyse der beiden Teilpopulationen nicht erfasst werden – werden detailliert im Anhang 4-G dargestellt. Da diese Patientengruppe (Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung) für die im vorliegenden Dossier relevante Fragestellung sowie Befristung nicht unmittelbar relevant ist, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse als Anhang zum vorliegenden Modul 4A.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

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

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

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

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY waren weder Subgruppen *a priori* geplant noch im jeweiligen Studienbericht dargestellt. Folglich werden nachfolgend lediglich die Subgruppenanalysen beschrieben, die für alle patientenrelevanten Endpunkte *post hoc* analysiert wurden:

- Alter (≤ 65/> 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Region (Europa/USA und Kanada/Lateinamerika/Sonstige)

- Schweregrad nach DAS28-4(ESR) (≤ 5,1/> 5,1)

Alter (≤ 65/> 65 Jahre)

Die *European Medicines Agency* (EMA) und die *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) fordern hinsichtlich des Alters eine gesonderte Betrachtung älterer Patienten. [European Medicines Agency (EMEA) 1994, U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2012] Dieser gesonderten Betrachtung wird mit der Heranziehung der genannten Altersunterteilung in Patienten ≤ 65 Jahre und > 65 Jahre Rechnung getragen.

Region (Europa/USA und Kanada/Lateinamerika/Sonstige)

In der Studie ORAL STANDARD ging die greographische Region als Co-Faktor in die gemäß statistischen Analysplan (SAP) beschriebenen Analysemodelle ein. Die verwendete Einteilung wurde ebenso im Rahmen der *post hoc* Subgruppenanalysen herangezogen. Die identische Einteilung der Regionen wurde nachfolgend auch für die Studie ORAL STRATEGY übernommen.

Schweregrad nach DAS28-4(ESR) (≤ 5,1/> 5,1)

Der DAS28 ist ein validiertes Instrument zur quantitativen Beurteilung des Krankheitszustandes und -fortschritts einer rheumatoiden Arthritis, welcher sowohl im Rahmen von klinischen Studien als auch in der Patientenversorgung Anwendung findet. Die Krankheitsaktivität kann in die drei Stadien gering (DAS28 ≤ 3,2), moderat (3,2 < DAS28 ≤ 5,1) und hoch (DAS28 > 5,1) eingeteilt werden [Fransen 2005].

Eine Differenzierung der Patienten in eine niedrige/moderate (≤ 5,1) und eine hohe Krankheitsaktivität (> 5,1) erschien zur Untersuchung des Einflusses der Krankheitsschwere auf den Behandlungseffekt daher als medizinisch sinnvoll.

Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit/Verträglichkeit durchgeführt. Diese Analysen wurden *post hoc* im Rahmen dieser Dossiererstellung angefertigt. Sämtliche Subgruppenergebnisse für diese Nutzenbewertung sind in Modul 5 abgelegt [Pfizer 2017j, Pfizer 2017h, Pfizer 2017g, Pfizer 2017b, Pfizer 2017l, Pfizer 2017o, Pfizer 2017n, Pfizer 2017d, Pfizer 2018b, Pfizer 2018c, Pfizer 2018d, Pfizer 2018e, Pfizer 2018f].

Lediglich für den Endpunkt DAS28-4(CRP) wurden keine Subgruppenanalysen berechnet. Dies begründet sich darin, dass der analoge Endpunkt DAS28-4(ESR) auf Subgruppenebene

analysiert wurde und die Ergebnisse in diesem Modul 4A dargestellt werden. Wegen der größeren Bedeutung des Parameters ESR (Blutsenkungsgeschwindigkeit) für den Versorgungsalltag wurde diesem der Vorzug gegeben und die Interpretation daher auch primär darauf bezogen. Außerdem ist bekannt, dass Tofacitinib direkt den CRP-Wert beeinflusst und von daher das auch auf den CRP aufbauende Responder-Kriterium stärker verzerrt sein wird. Aus diesem Grund erscheint eine weitere Auffächerung der Ergebnisse für den DAS28-4(CRP) hinsichtlich der Subgruppen als nicht sinnvoll [Hodge 2016].

Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. In Anlehnung an das derzeit gültige Methodenpapier 5.0 des IQWiG werden lediglich Interaktionen mit einem p-Wert $< 0,05$ im Detail dargestellt [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017].

Bei einem Beleg auf Effektmodifikation werden die Ergebnisse ausschließlich auf Subgruppenniveau interpretiert. Falls die Subgruppenergebnisse jedoch nach der Definition des IQWiG als gleichgerichtet einzustufen sind [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017], erfolgt trotzdem eine Interpretation auf dem Niveau der Gesamtpopulation.

Die Ergebnisdarstellung in den Subgruppen erfolgt analog zu derjenigen auf Ebene der Gesamtstudienpopulation.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da zwei direkt vergleichende randomisierte Studie vorlagen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
A3921019	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen (6 Wochen Behandlung + 6 Wochen *Follow-Up*)	1. Tofacitinib[a] 5 mg BID 2. Tofacitinib[a] 15 mg BID 3. Tofacitinib[a] 30 mg BID 4. Placebo
A3921025	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	1. Tofacitinib[a] 1 mg BID → Tofacitinib 5 mg BID[b, c] 2. Tofacitinib[a] 3 mg BID → Tofacitinib 5 mg BID[b, c] 3. Tofacitinib[a] 5 mg BID 4. Tofacitinib[a] 10 mg BID 5. Tofacitinib[a] 15 mg BID 6. Tofacitinib[a] 20 mg QD → Tofacitinib 5 mg BID[b, c] 7. Placebo → Tofacitinib 5 mg BID[b, c] – jeweils zuzüglich MTX als weiterbestehende Vortherapie –
A3921032	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	1. Tofacitinib[a] 5 mg BID (6 Monate) 2. Tofacitinib[a] 10 mg BID (6 Monate) 3. Placebo BID (3 Monate) → Tofacitinib 5 mg BID (3 Monate) 4. Placebo BID (3 Monate) → Tofacitinib 10 mg BID (3 Monate)

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
A3921035	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	1. Tofacitinib[a] 1 mg BID → Tofacitinib 5 mg BID[b] 2. Tofacitinib[a] 3 mg BID → Tofacitinib 5 mg BID[b, c] 3. Tofacitinib[a] 5 mg BID 4. Tofacitinib[a] 10 mg BID 5. Tofacitinib[a] 15 mg BID 6. Adalimumab 40 mg jede 2. Woche SC → Tofacitinib 5 mg BID[b] 7. Placebo → Tofacitinib 5 mg BID[b, c]
A3921039	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Tofacitinib[a] 1 mg BID 2. Tofacitinib[a] 3 mg BID 3. Tofacitinib[a] 5 mg BID 4. Tofacitinib[a] 10 mg BID 5. Placebo – jeweils zuzüglich MTX als weiterbestehende Vortherapie –
A3921040	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Tofacitinib[a] 1 mg BID 2. Tofacitinib[a] 3 mg BID 3. Tofacitinib[a] 5 mg BID 4. Tofacitinib[a] 10 mg BID 5. Tofacitinib[a] 15 mg BID 6. Placebo

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
A3921044 (ORAL SCAN)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	1. Tofacitinib[a] 5 mg BID 2. Tofacitinib[a] 10 mg BID 3. Placebo → Tofacitinib 5 mg BID[b, c] 4. Placebo → Tofacitinib 10 mg BID[b,c] – jeweils zuzüglich MTX als weiterbestehende Vortherapie –
A3921045 (ORAL SOLO)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	1. Tofacitinib[a] 5 mg BID 2. Tofacitinib[a] 10 mg BID 3. Placebo → Tofacitinib 5 mg BID[d] 4. Placebo → Tofacitinib 10 mg BID[d]
A3921046 (ORAL SYNC)	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	1. Tofacitinib[a] 5 mg BID 2. Tofacitinib[a] 10 mg BID 3. Placebo → Tofacitinib 5 mg BID[b, c] 4. Placebo → Tofacitinib 10 mg BID[b,c] – jeweils zuzüglich csDMARD als weiterbestehende Vortherapie –
A3921064 (ORAL STANDARD)	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	1. Tofacitinib[a] 5 mg BID 2. Tofacitinib[a] 10 mg BID 3. Placebo → Tofacitinib 5 mg BID[b, c] 4. Placebo → Tofacitinib 10 mg BID[b,c] 5. Adalimumab 40 mg jede 2. Woche SC – jeweils zuzüglich MTX als weiterbestehende Vortherapie –

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
A3921069	ja	ja	abgeschlossen	24 Monate	1. Tofacitinib[a] 5 mg BID 2. Tofacitinib[a] 10 mg BID 3. MTX (Titration von 10 mg/Woche auf 20 mg/Woche)
A3921073	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	1. Tofacitinib[a] 10 mg BID + MTX 2. Placebo + MTX
A3921109	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Tofacitinib[a] 10 mg BID (6 Wochen open-label) → Tofacitinib[a] 10 mg BID + Atorvastatin (Woche 6-12) 2. Tofacitinib[a] 10 mg BID (6 Wochen open-label) → Tofacitinib[a] 10 mg BID + Atorvastatin Placebo (Woche 6-12)
A3921129	ja	ja	abgeschlossen	64 Tage	1. Tofacitinib[a] 10 mg BID (mit MTX oder Monotherapie) 2. Placebo (mit MTX oder Monotherapie)
A3921133	ja	ja	laufend	bis 1.500 Patienten für 3 Jahre beobachtet worden sind	1. Tofacitinib[a] 5 mg BID 2. Tofacitinib[a] 10 mg BID 3. TNF-Inhibitor (Adalimumab jede 2. Woche SC (US, Puerto Rico, Kanada) oder Etanercept 50 mg wöchentlich SC (alle anderen Länder))
A3921152	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Tofacitinib[a] 10 mg BID oder Placebo BID 2. Placebo BID
A3921187 (ORAL STRATEGY)	nein	ja	abgeschlossen	12 Monate	1. Tofacitinib 5 mg BID 2. Tofacitinib 5 mg BID + MTX 3. Adalimumab 40 mg jede 2. Woche SC + MTX

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
A3921192	nein	ja	laufend	48 Wochen	Open-label run in phase (Woche 1-24): Tofactinib[a] in veränderter Wirkstofffreisetzung – 11 mg einmal täglich + MTX Doppelblinde Studienphase: 1. Tofactinib[a] in veränderter Wirkstofffreisetzung – 11 mg einmal täglich + MTX 2. Tofactinib[a] in veränderter Wirkstofffreisetzung – 11 mg einmal täglich + MTX-Placebo
A3921215	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	1. Tofactinib[a] in veränderter Wirkstofffreisetzung – 11 mg einmal täglich 2. Tofacitinib[a] 5 mg BID
A3921237	ja	ja	abgeschlossen	14 Wochen	1. Tofacitinib[a] 5 mg BID 2. Placebo – jeweils zuzüglich MTX als weiterbestehende Vortherapie –
B7921005 (IRAK 4)	nein	ja	laufend	12 Wochen	1. PF-06650833 20 mg einmal täglich 2. PF-06650833 60 mg einmal täglich 3. PF-06650833 200 mg einmal täglich 4. PF-06650833 400 mg einmal täglich 5. Placebo BID 6. Tofacitinib[a] 5 mg BID

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Abkürzungen: BID = bis in die (zweimal täglich); MTX = Methotrexat; QD = quaque die (einmal täglich); SC = subkutan a: CP-690,550 ist die im Studienprotokoll vor der Vergabe des internationalen Freinamens (INN) verwendete Bezeichnung für Tofacitinib b: nach 3 Monaten wurden die Patienten bei Nichtansprechen auf die jeweilige Dosis von Tofacitinib umgestellt. c: nach 6 Monaten wurden alle Patienten der Placebo-Arme umgestellt. d: nach 3 Monaten wurden die Patienten auf die jeweilige Dosis von Tofacitinib umgestellt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die oben dargestellte Übersicht zur Studienliste einschließlich des jeweiligen Status bildet den Stand zum 05.03.2018 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
A3921019	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921025	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921032	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921035	Ausschlussgrund A8 (Studiendauer zu kurz [3 Monate])
A3921039	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921040	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921044 (ORAL SCAN)	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921045 (ORAL SOLO)	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921046 (ORAL SYNC)	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921069	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921073	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921109	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921129	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921133	Ausschlussgrund A6 (Studie noch nicht abgeschlossen)
A3921152	Ausschlussgrund A3 (Intervention nicht gemäß Zulassung)
A3921192	Ausschlussgrund A3 (Intervention nicht gemäß Zulassung)
A3921215	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
A3921237	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)
B7921005 (IRAK 4)	Ausschlussgrund A4 (Vergleich nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

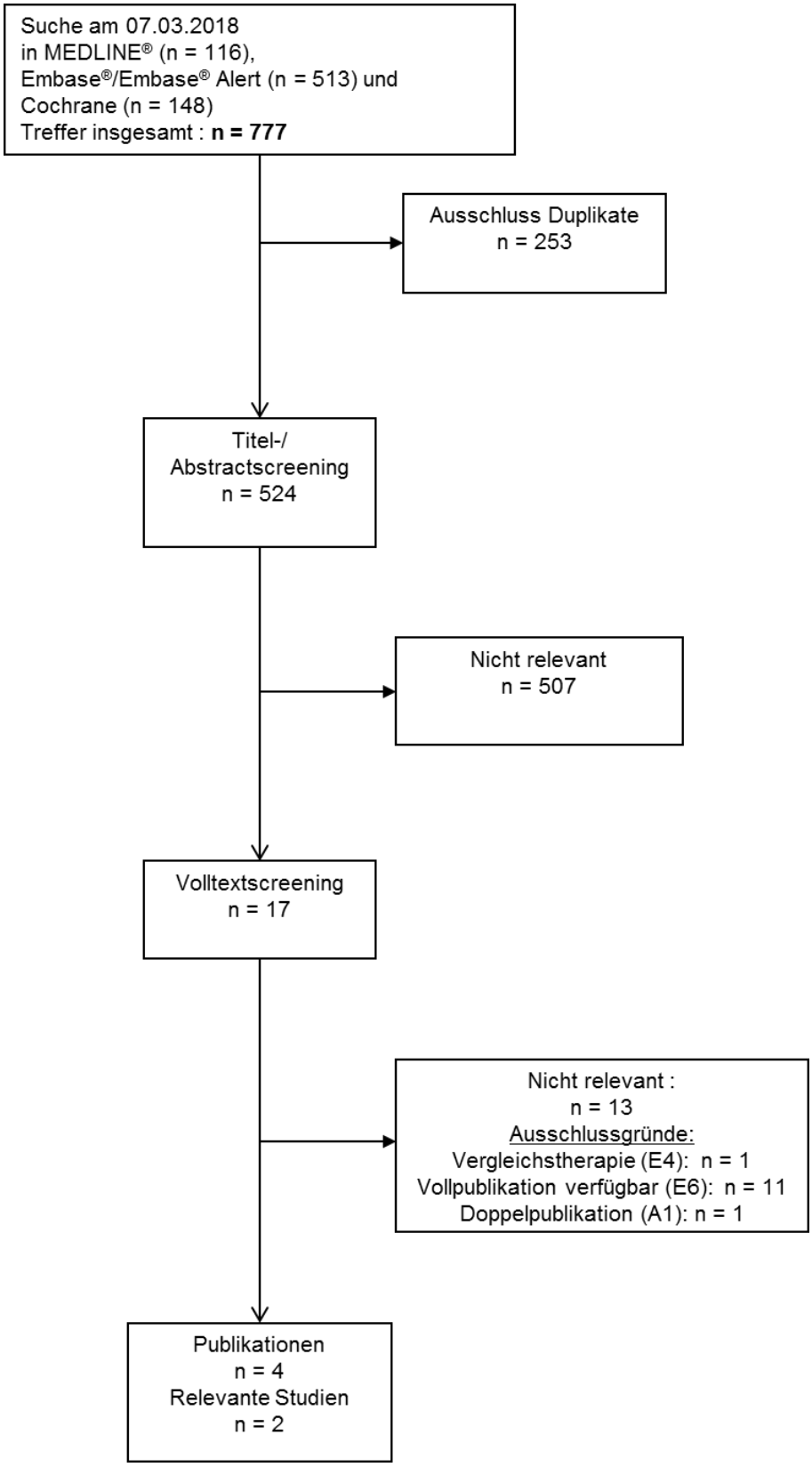


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Recherche in den bibliographischen Datenbanken (*Cochrane Library*, *MEDLINE®*, *Embase®*/*Embase® Alert*) am 07.03.2018 ergab insgesamt 777 relevante Treffer. Nach der Bereinigung des Suchergebnisses von Duplikaten (n = 253) sowie der Selektion der Publikationen anhand der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf der Ebene von Titel und Abstract (n = 507), erfolgte die Sichtung von insgesamt 17 Publikationen im Volltext. Die Publikationen die bereits bei der Ersteinreichung des Dossiers in der Recherche identifiziert und im Volltext gesichtet wurden, wurden im Rahmen des Befristungsdossiers bereits auf Ebene des Titel/Abstracts aufgrund der nicht verfügbaren Vollpublikation ausgeschlossen. Von den 17 Volltexten der vorliegenden Recherche wurden 13 Publikationen ausgeschlossen, da eine nicht dem Einschlusskriterium E4 (Vergleichstherapie), elf nicht dem Einschlusskriterium E6 (Vollpublikation verfügbar) sowie eine dem Ausschlusskriterium A1 (Doppelpublikation) entsprach. So liegen insgesamt vier relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche vor, die zwei Studien zugeordnet werden können.

Studie ORAL STANDARD

Publikationen (alphabetisch nach Autor geordnet):

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

2. Strand, V., Van Vollenhoven, R. F., Lee, E. B., Fleischmann, R., Zwillich, S. H. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England) 2016; 55(6): 1031-1041. [Strand 2016]

3. van Vollenhoven, R. F., Fleischmann, R., Cohen, S., Lee, E. B., García Meijide, J. A. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. The New England journal of medicine 2012; 367(6): 508-19. [van Vollenhoven 2012]

Studie ORAL STRATEGY

Publikationen (alphabetisch nach Autor geordnet):

1. Fleischmann, R., Mysler, E., Hall, S., Kivitz, A. J., Moots, R. J. 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. [Fleischmann 2017]

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
A3921064 (ORAL STANDARD)	**Clinicaltrials.gov:** NCT00853385 [Pfizer 2013] **WHO-ICTRP:** 2008-008338-35 [Pfizer Inc 2015] **EU Clinical Trials Register:** 2008-008338-35 [Pfizer Inc 0000d] **PharmNet.Bund:** 2008-008338-35 [Pfizer Inc 0000c]	ja	ja	abgeschlossen
A3921133	**Clinicaltrials.gov:** NCT02092467 [Pfizer 2018a] **WHO-ICTRP:** NCT02092467 [Pfizer Inc 2018] 2013-003177-99 [Pfizer 2016] **EU Clinical Trials Register:** 2013-003177-99 [Pfizer Inc 0000e]	ja	nein	laufend
A3921187 (ORAL STRATEGY)	**Clinicaltrials.gov:** NCT02187055 [Pfizer 2017i] **WHO-ICTRP:** NCT02187055 [Pfizer 2017a] **EU Clinical Trials Register:** 2014-000358-13 [Pfizer Inc 0000b] **PharmNet.Bund:** 2014-000358-13 [Pfizer Inc 0000a]	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern wurde am 05.03.2018 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
A3921064 (ORAL STANDARD)	ja	ja	nein	ja [Pfizer 2014]	ja **Clinicaltrials.gov:** NCT00853385 [Pfizer 2013] **WHO-ICTRP:** 2008-008338-35 [Pfizer Inc 2015] **EU Clinical Trials Register:** 2008-008338-35 [Pfizer Inc 0000d] **PharmNet.Bund:** 2008-008338-35 [Pfizer Inc 0000c]	ja [Cohen 2017, Strand 2016, van Vollenhoven 2012]
A3921187 (ORAL STRATEGY**)**	nein	ja	nein	ja [Pfizer 2017c]	ja **Clinicaltrials.gov:** NCT02187055 [Pfizer 2017i] **WHO-ICTRP:** NCT02187055 [Pfizer 2017a] **EU Clinical Trials Register:** 2014-000358-13 [Pfizer Inc 0000b] **PharmNet.Bund:** 2014-000358-13 [Pfizer Inc 0000a]	ja [Fleischman n 2017]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ORAL STANDARD	RCT, Phase-III-Studie, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational, placebo- sowie aktivkontrolliert	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die inadäquat auf Methotrexat angesprochen haben.	Insgesamt wurden 717 Patienten im Verhältnis (4:4:1:1:4) randomisiert. 1. Behandlungsarm: Tofacitinib 5 mg BID (N = 204) 2. Behandlungsarm: Tofacitinib 10 mg BID (N = 201)[a] 3. Behandlungsarm: Placebo → Tofacitinib 5 mg BID (N = 56)[a,b] 4. Behandlungsarm: Placebo → Tofacitinib 10 mg BID (N = 52)[a,b] 5. Behandlungsarm: Adalimumab 40 mg jede 2. Woche (N = 204)	*Screening-Periode:* Die Patienten wurden in einem Zeitfenster von 4 Wochen + 10 Tage Nachfrist auf Ihre Eignung der Studien-teilnahme untersucht. *Behandlungsdauer:* Die vollständige Behandlungsdauer betrug 12 Monate. Die Patienten konnten allerdings aus spezifischen Gründen oder durch Rücknahme der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, die Studie vorzeitig abbrechen.	115 Zentren weltweit (Australien [4], Bosnien und Herzogowina [1], Bulgarien [6], Kanada [6], Chile [4], Costa Rica [3], Kroatien [3], Tschechische Republik [8], Dänemark [2], Dominikanische Republik [1], Finnland [1], Deutschland [7], Korea [4], Mexiko [4], Philppinen [3], Vereinigtes Königreich [3] und USA [25]; in die folgenden zehn Studienzentren wurde kein Patient randomisiert: USA [6], Kanada [2], Deutschland [1] und Spanien [1]) 05/2009 – 03/2011	**Primäre Endpunkte:** • ACR20 • HAQ-DI • DAS28-4(ESR) < 2,6 **Sekundäre Endpunkte:** • ACR20/50/70 • HAQ-DI • DAS28-4(ESR) • DAS28-4(CRP) • Schmerz • geschwollene/ druckschmerz-empfindliche Gelenke • WLQ • MOS Schlafscore • FACIT-F • Lebensqualität: (SF-36, EQ-5D) • Sicherheit

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ORAL STRATEGY	RCT, Phase-IIIb/IV-Studie, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational, aktivkontrolliert	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die inadäquat auf Methotrexat angesprochen haben.	Insgesamt wurden 1.152 Patienten im Verhältnis (1:1:1) randomisiert. 1. Behandlungsarm: Tofacitinib 5 mg BID (n = 386)[a] 2. Behandlungsarm: Tofacitinib 5 mg BID + MTX (n = 378) 3. Behandlungsarm: Adalimumab 40 mg jede 2. Woche + MTX (n = 388)	*Screening-Periode:* Die Patienten wurden in einem Zeitfenster von 42 Tagen (+ 10 Tage) vor Verabreichung der Studienmedikation auf Ihre Eignung an der Studienteilnahme untersucht. *Behandlungsdauer:* Die vollständige Behandlungsdauer betrug 12 Monate. Die Patienten konnten allerdings aus spezifischen Gründen oder durch Rücknahme der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, die Studie vorzeitig abbrechen. *Follow-up:* 28 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation mussten sich die Patienten einer Nachbeobachtungs-visite unterziehen.	199 Zentren weltweit (Argentinien, Australien, Bosnien und Herzogowina, Bulgarien, Kanada, Chile, Tschechische Republik, Estland, Israel, Lettland, Litauen, Mexiko, Peru, Philppinen, Polen, Korea, Romänien, Russland, Südarfika, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Vereinigtes Königreich und USA) 08/2014 – 12/2016	**Primärer Endpunkte:** • ACR50 • geschwollene/ druckschmerz-empfindliche Gelenke • Schmerz • Krankheits-aktivität (PatGA, PhysGA) • CRP • HAQ-DI **Sekundäre Endpunkte:** • SDAI • CDAI • DAS28-4(ESR) • DAS28-4(CRP) • ACR/EULAR-Remission • ACR20 • ACR70 • HAQ-DI • FACIT-F

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• WPAI • Lebensqualität: (SF-36, EQ-5D) • Sicherheit

Abkürzungen: ACR = *American College of Rheumatology*, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, CRP = C-reaktives Protein, DAS = *Disease Activity Score*, ESR = *Erythrocyte Sedimentation Rate*, EULAR = *European League Against Rheumatism*, FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, PatGA = *Patient Global Assessment*, PhysGA = *Physician Global Assessment*, SDAI = *Simplified Disease Activity Index*, SF-36 = *Short-Form* 36, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*, WPAI = *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*.
a: Da diese Studienarme für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant sind, werden im Folgenden ausschließlich die beiden relevanten Studienarme berichtet.
b: Nach 3 Monaten wurden die Patienten bei Nichtansprechen auf die jeweilige aktive Substanz umgestellt. Nach 6 Monaten wurden alle Patienten der Placebo-Arme umgestellt.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib 5 mg**	**Adalimumab 40 mg**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ORAL STANDARD	Tofacitinib 5 mg BID oral + Placebo-Injektionen SC jede 2. Woche	Adalimumab 40 mg SC jede 2. Woche + Placebo-Tabletten BID	***Vor- und Begleitmedikationen, Prozeduren*** Ein Patient, der eine zugelassene Begleitmedikation aus irgendeinem Grund erhielt, hatte als Voraussetzung eine lokal zugelassene Medikation und Dosis zu erhalten, welche als Therapiestandard in der behandelten Indikation galt; dies musste im CRF dokumentiert werden. Medikationen, die nach Erhalt der Patienteneinverständniserklärung, aber vor der 1. Dosis der Studienmedikation eingenommen wurden, wurden als vorhergehende Medikation dokumentiert. Medikationen, deren Einnahme nach der 1. verabreichten Dosis der Studienmedikation erfolgte, wurden als Begleitmedikationen dokumentiert. Die Verabreichung von Impfstoffen mit Lebendkomponenten war während der Studie und für 6 Wochen nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation gemäß Protokoll untersagt. ***Beobachtungsphase*** Tofacitinib (CP-690,550) wurde als Tabletten mit dem entsprechend passenden Placebo bereitgestellt. Die Studienmedikation wurde durch den Patienten selbst verabreicht. Die Einnahme der Tablette (Studienmedikation) war zum Essen oder ohne Nahrungsaufnahme gestattet, anders als an den Tagen zu einer Studienvisite, an denen die Patienten nüchtern sein mussten. Die Patienten wurden angewiesen, die Studientablette zweimal täglich (BID; eine morgens und eine abends) einzunehmen, ferner war die Einnahme im Abstand von ca. 12 Stunden empfohlen. Die Patienten wurden ebenfalls dazu angewiesen, ihre injizierbare Studienmedikation einmal alle 2 Wochen zu injizieren, und zwar in Wochen, an denen Studienvisiten geplant waren; ferner hatte die Injektion erst zu erfolgen, wenn die Studienvisite jeweils abgeschlossen war. Eine bestehende, stabile Behandlung mit MTX wurde (oral oder parenteral) in Dosis und Häufigkeit gemäß den Anforderungen der Einschlusskriterien zusätzlich verabreicht. ***Begleitmedikationen*** Alle notwendigen Vorgehensweisen zur Verabreichung von MTX einschließlich Labortests, Nachsorge, Kontraindikationen und der Gabe von Folsäure sollten während der Studie gemäß lokal gültiger Behandlungsstandards durchgeführt werden. <u>Mindestvorgaben für die MTX- und Folsäuretherapie während der Studie</u> 1. Kontinuierliche orale oder parenterale MTX-Einnahme für mindestens 4 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation sowie Einnahme einer stabilen Dosis von 7,5 mg bis 25 mg wöchentlich über mindestens 6 Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation. Eine stabile

Studie	**Tofacitinib 5 mg**	**Adalimumab 40 mg**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			wöchentliche Dosis von weniger als 15 mg war nur bei Vorliegen einer Intoleranz gegen oder Toxizität durch höhere Dosen erlaubt, oder falls höhere Dosen gegen die lokale Zulassung verstoßen würden. Dosen höher als wöchentlich 25 mg waren auf keinen Fall erlaubt. 2. Einnahme einer adäquaten und stabilen Folsäuredosis (nicht weniger als 5 mg wöchentlich, außer höhere Dosen würden gegen die lokale Zulassung verstoßen) über mindestens 4 Wochen vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation. 3. Der Patient musste über ein unzureichend klinisches Ansprechen gegenüber MTX, definiert als das Vorliegen einer ausreichenden Restaktivität der Erkrankung, zeigen, um die Einschlusskriterien zu erfüllen. <u>Bestehende, stabile Arthritistherapie</u> Die Patienten setzten ihre bestehende, stabile Arthritistherapie fort, welche zur MTX-Supplementation mit Folsäure erforderlich war und um nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs), selektive Cyclooxygenase 2 (COX-2)-Inhibitoren, Opioide, Paracetamol und/oder niedrig dosierte orale Kortikosteroide (≤10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag) während der Studie einzunehmen. Dosierungen von NSARs/COX-2-Inhibitoren, Opioiden, Paracetamol und Kortikosteroiden mussten für mindestens 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation stabil sein und während der Behandlungsdauer so bleiben, außer eine Anpassung war zum Schutz der Patienten-sicherheit erforderlich. Dennoch durfte die tägliche Gesamtdosis an Paracetamol 2,6 g pro Tag sowie die tägliche Gesamtdosis an Opioid ein mögliches Äquivalent von 30 mg oral verabreichtem Morphium nicht übersteigen. Die Gabe intravenös- oder intramuskulär verabreichter Kortikosteroide, biologischer Immunmodulatoren und DMARDs (außer MTX) war während der Studie nicht erlaubt. Topische NSARs waren gestattet. Die intraartikuläre Verabreichung von Kortikosteroiden konnte an oder nach der 6-Monatsvisite in nicht mehr als 2 Gelenken in einer kumulativen Dosis von nicht mehr als 80 mg Methylprednisolon oder einem Äquivalent während jeglichen 6-Monatsstudienzeitraumes erfolgen. Intraartikuläre Natriumhyaluronat-Injektionen waren bei Indikationen im Rahmen der lokalen Zulassung erlaubt oder nach der 6-Monatsvisite an nicht mehr als 2 Gelenken. Injektionen im Zeitraum von 6 Wochen vor jeglicher Studienvisite waren zu vermeiden. Gelenke, die gespritzt worden waren, behielten ihren prä-injizierten Status (schmerz-empfindlich/schmerzvoll oder geschwollen) für den Rest der Studie. Den Patienten wurde zudem empfohlen, einen Wechsel anderer verordneter oder nicht-verordneter Medikamente, Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel 7 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem was länger war) vor der 1. Dosis der Studienmedikation und während der Studie zu vermeiden. Die Einnahme

Studie	Tofacitinib 5 mg	Adalimumab 40 mg	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*

			folgender unzulässiger Begleitmedikationen (u. a. zusätzliche Informationen zum Zeitpunkt des Absetzens siehe weiter unten) musste mindestens 7 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem was länger war) vor der 1. Dosis der Studienmedikation unterbrochen werden:
			• CYP-3A4, 5 und 7-Inhibitoren:
			  • Delavirdin, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Atazanavir, Cimetidin, Clarithromycin, Clotrimazol, Diethyl-dithiocarbamat, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin, Grapefruchtsaft und Marmelade, Itraconazol, Ketoconazol, Mifepriston, Nefazodon, Norfloxacin, Mibefradil, Verapamil, Voriconazol
			• CYP-3A4-Induktoren:
			  • Modafinil, Phenytoin, Rifampin, Troglitazon.
			Während die CYP-3A4-Induktoren Efavirenz, Nevirapin, Barbiturate, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut, Rifabutin und Rifapenten 30 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation unterbrochen werden mussten, musste der CYP-3A4-Inhibitor sogar 290 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation unterbrochen werden.
			<u>Unerlaubte Begleitmedikationen</u>
			Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)
			Patienten mit Erhalt der folgenden Behandlungsschemata war die Teilnahme an der Studie erlaubt, vorausgesetzt, dass die Einnahme in folgenden Zeiträumen vor der 1. Dosis der Studienmedikation unterbrochen worden war:
			Biologika
			Anakinra (Kineret®) und Etanercept (Enbrel®) mussten 4 Wochen vor Einnahme der 1. Dosis der Studienmedikation abgesetzt werden, Infliximab (Remicade®) 8 Wochen sowie Abatacept (Orencia®) und Tocilizumab (Actemra®) 12 Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation.
			Rituximab oder andere selektive B-Lymphozyten dezimierende Substanzen (beide vermarktet oder in der Prüfung) mussten 1 Jahr vor Einnahme der 1. Dosis der Studienmedikation abgesetzt werden und falls die CD19/20+ Zellzahlen in der Fluoreszenz-aktivierten Zellsortierung (FACS, *fluorescence activated cell sorting*) im Normbereich lagen.
			Andere Rheumatoide Arthritis-Medikamente
			Auranofin (orales Gold), Aurothioglukose (injizierbares Gold), Aurothiomalat (injizierbares Gold) waren 8 Wochen vor Einnahme der 1. Dosis der Studienmedikation abzusetzen. Sulfasalazin, D-Penicillamin, Bucillamin, Mizoribin, Azathioprin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Ciclosporin, Tacrolismus und Staphylokokken Protein A Immuadsorption

Studie	Tofacitinib 5 mg	Adalimumab 40 mg	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			Pheresesäule (z. B. PROSORBA® Gerät/Säule) mussten 4 Wochen vor Einnahme der 1. Dosis der Studienmedikation abgesetzt werden. Leflunomid (Arava®) musste 8 Wochen vor der 1. Studiendosis abgesetzt werden, falls sich keine Eliminierungsprozedur anschloss. Alternativ musste es gemäß der folgenden Eliminierungsprozedur mindestens 4 Wochen vor Einnahme der 1. Studiendosis abgesetzt werden: Colestyramin 8 g dreimal täglich für mindestens 24 Std., oder Aktivkohle 50 g viermal täglich für mindestens 24 Std. (US Packungsbeilage, Eliminierungsprozedur zur signifikanten Senkung von Leflunomid-Leveln). Tetracyclin und Minocyclin, falls nicht zur Behandlung von Akne oder anderer dermatologischer Erkrankungen verordnet, waren 4 Wochen vor Einnahme der 1. Studiendosis abzusetzen. *Prüfmedikationen* Jegliche andere experimentelle Therapie musste 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem was länger war) vor der 1. Studiendosis abgesetzt werden. Keine anderen Prüfwirkstoffe außer Tofacitinib durften während der Teilnahme an der Studie eingenommen werden.
ORAL STRATEGY	Tofacitinib 5 mg BID oral + Placebo-Injektionen SC jede 2. Woche	Adalimumab 40 mg SC jede 2. Woche + Placebo-Tabletten BID	***Vor- und Begleitmedikationen, Prozeduren*** Eine vollständige Historie aller jemals eingenommenen DMARDs sowie jeglicher anderer Medikationen innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening wurde dokumentiert. Teilnehmer, die ein verbotenes Medikament einnahmen und aus welchem sich ein begünstigendes Ansprechen ergab, mussten ausgeschlossen werden; Teilnehmern, bei denen eine ineffektives/suboptimales Ansprechen oder eine Nebenwirkung auftrat, war eine Wash-out-Phase gemäß Protokoll definiertem Zeitraum gestattet, falls diese wünschten, an der Studie teilzunehmen. Beschränkungen zu Vor- und Begleitmedikationen sind im klinischen Studienbericht Abschnitt 9.3.1 und 9.3.2 aufgeführt [Pfizer 2017c]. Alle während der Studie eingenommenen Begleitmedikationen einschließlich Indikation und Tagesdosis inkl. Start- und Stop-Datum der Verabreichung wurden erfasst. Alle Patienten wurden zu jeder klinischen Visite hinsichtlich der Begleitmedikation befragt. Medikationen, die vor Einnahme der 1. Dosis der Studienmedikation erfolgten, wurden als Vormedikationen dokumentiert. Medikationen, deren Einnahme nach der 1. Studiendosis erfolgte, wurden als Begleitmedikationen dokumentiert. Empfohlen war den Studienteilnehmern, vor Einschluss in die Studie im Fall aller empfohlenen Impfungen auf dem aktuellsten Stand zu sein, einschließlich Pneumokokken- und Grippeimpfung. Die Teilnehmer waren ferner angewiesen, häuslichen Kontakt mit Kindern oder anderen Personen, die mit Lebendimpfstoffkomponenten geimpft worden waren, wie folgt zu

Studie	Tofacitinib 5 mg	Adalimumab 40 mg	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			vermeiden: a. 4 Wochen nach einem abgeschwächten Thypus-Lebendimpfstoff; b. 6 Wochen nach einer oralen Polio-Impfung; c. 10 Tage nach einer Rotavirusimpfung; d. 1 Woche nach einer intranasalen Grippeimpfung. Vitamine, Mineralien und gereinigte Nahrungsmittelsubstanzen waren in Mengen, die nicht mit Nebenwirkungen (wie z. B. Hypervitaminose) einhergehen, erlaubt. Pflanzliche Mittel mit pharmazeutisch-wirksamen Eigenschaften waren nur erlaubt, falls hinreichend Evidenz vorlag, dass keine starke CYP3A4-Inhibition oder –Induktion, oder beides: starke CYP2C19- und moderate CYP3A4-Inhibition bewirkt wurde. Ansonsten mussten Heilkräuter mit pharmazeutisch-wirksamen Eigenschaften für mindestens 4 Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation abgesetzt werden – es sei denn, dass genügend Daten zur Andauer von pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Effekten der pflanzlichen Medikation vorlagen, die eine kürzere Wash-out-Phase als festgelegt (z. B. 5 Halbwertszeiten) gestattet hätte. Alle Studienteilnehmer erhielten entweder Folsäure (mindestens 5 mg wöchentlich) oder Folinsäure (mindestens 2,5 mg wöchentlich) als Folat-Supplementation gemäß lokal gültiger MTX-Richtlinien und Behandlungsstandards. ***Beobachtungsphase*** Tofacitinib 5 mg BID wurde als Dosis in dieser Studie gewählt, da diese die in den meisten Ländern zugelassene Dosierung ist. Die Dosierungen der anderen Studienmedikationen (MTX oral bis zu 25 mg pro Woche und Adalimumab 40 mg SC jede 2. Woche) erfolgten gemäß Zulassung in ihren entsprechenden Referenzdokumenten zur Sicherheit. Der Herpes zoster-Impfstoff wurde geeigneten Patienten in entsprechenden Orten/Ländern zu Visite 1 (Tag -28) verabreicht, falls seitens des Prüfarztes als geeignet erachtet. Jegliche Studienmedikation (außer dem Herpes zoster-Impfstoff) wurde zur Selbstverabreichung geeignet an die Studienteilnehmer abgegeben. Zum Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline/Visite 2) beendeten die Studienteilnehmer den Gebrauch ihres persönlichen MTX-Vorrates und erhielten stattdessen seitens des Sponsors bereitgestellte Kapseln (aktive oder entsprechendes Placebo, je nach randomisiertem Behandlungsarm) zum Gebrauch. ***Begleitmedikationen*** <u>Behandlung einer latenten Tuberkulose (TB)</u>

Studie	Tofacitinib 5 mg	Adalimumab 40 mg	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			Studienteilnehmer, bei denen eine latente TB (d. h. positiver TB-Test, negativer Befund für eine aktive TB mittels Röntgenaufnahme der Brust sowie ohne Evidenz für das Vorliegen einer aktiven Erkrankung) beim Screening diagnostiziert worden war, mussten zuvor mit einer adäquaten Therapie behandelt worden sein oder gegenwärtig Isoniazid einnehmen. Studienteilnehmer, die seitens des Prüfarztes mit hohem Risiko für die Entwicklung einer TB erachtet wurden (z. B. wohnhaft in oder reisend zu Hochrisikogebieten), konnten eine Behandlung mit Isoniazid nach Ermessen des Arztes beginnen. Falls indiziert, war eine Isoniazid-Behandlung mit oral 300 mg/Tag für insgesamt 9 Monate der Therapie erforderlich, und die Behandlung wurde auf dem entsprechenden Patientendokumentationsbogen (CRF, *case report form*) dokumentiert. Falls ein alternatives Therapieregimen erfolgte, so wurde der Grund dafür dokumentiert und eine Kopie der Richtlinien lokaler Behandlungsstandards, in welchem solch eine Behandlung festgelegt war, dem Studienteam zur Verfügung gestellt. Innerhalb ungefähr 1 Monats nach Beginn der Isoniazid-Behandlung wurde der Patient hinsichtlich der Transaminaselevel überprüft. Trafen andere vorgeschriebene Einschlusskriterien zu, wurde dem Patienten der Einschluss in die Studie nach 1-monatiger Isoniazid-Therapie erlaubt. Wenngleich Rifampin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentine gewöhnlich zur Behandlung der TB eingesetzt werden, waren sie nicht als Begleitmedikationen in dieser Studie erlaubt. <u>Bestehende, stabile Arthritistherapie</u> Über die Dauer der gesamten Studie mussten die Patienten ihre bestehende, stabile Arthritistherapie fortsetzen, welche MTX (oder Placebo-MTX) und Folsäure-Supplement beinhaltete sowie auch nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs), selektive Cyclooxygenase 2 (COX-2)-Inhibitoren, Opioide, Paracetamol und/oder niedrig dosierte orale Kortikosteroide (≤10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag) einschließen konnte. Dosierungen von NSARs/COX-2-Inhibitoren, Opioiden, Paracetamol und Kortikosteroiden mussten für mindestens 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation stabil sein und während der Behandlungsdauer so bleiben, außer eine Anpassung war zum Schutz der Patientensicherheit erforderlich. Dennoch durfte die tägliche Gesamtdosis an Paracetamol nicht die lokal zugelassene und empfohlene Tagesdosis übersteigen sowie die tägliche Gesamtdosis an Opioid nicht ein mögliches Äquivalent von 30 mg oral verabreichtem Morphium übersteigen. Die Gabe intravenös oder intramuskulär verabreichter Kortikosteroide, biologischer DMARDs (bDMARDs) und nicht-biologischer DMARDs (außer MTX) war während dieser Studie nicht erlaubt. Topische NSARs waren gestattet. Die intraartikuläre Verabreichung von Kortikosteroiden konnte an oder nach der 6-Monatsvisite an nicht mehr als 2 Gelenken in einer

Studie	Tofacitinib 5 mg	Adalimumab 40 mg	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			kumulativen Dosis von nicht mehr als 80 mg Methylprednisolon oder dessen Äquivalent während jedes 6-Monatsstudienzeitraumes erfolgen. Injektionen im Zeitraum von 6 Wochen vor jeglicher Studienvisite waren zu vermeiden. Gelenke, die gespritzt worden waren, behielten ihren prä-injizierten Status (schmerzempfindlich/schmerzvoll oder geschwollen) für den Rest der Studie. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* Studienteilnehmer, welche biologische und nicht-biologische DMARDs erhalten hatten, waren zur Teilnahme in der Studie berechtigt, wobei die bereitgestellte Liste der dokumentierten Abbruchzeiträume wie folgt vor der 1. Dosis der Studienmedikation betrachtet wurde: *DMARDs, welche eine Wash-out-Phase vor Baseline/Visite 2 erforderten* *52 Wochen*: Rituximab oder andere selektive B-Lymphozyten dezimierende Substanzen (beide: vermarktet oder in der Prüfung): Abbruch 1 Jahr vor Einnahme der 1. Dosis der Studienmedikation und falls die CD19/20+ Zellzahlen gemäß Clusterdefinition in der FACS im Normbereich lagen. *20 Wochen*: Goldkomponenten, inklusive Auranofin (Ridaura®) und injizierbares Gold (Aurothioglukose oder Aurothiomalat) *12 Wochen*: Abatacept, Certolizumab pegol, Leflunomid, *Tocilizumab *10 Wochen*: Golimumab *8 Wochen*†: Infliximab *Erforderliche Wash-out-Phase vor Baseline/Visite 2, falls ein Studienteilnehmer keine H. zoster-Impfung erhielt, oder vor Visite 1 bei Studienteilnehmern, die eine Impfung erhielten* *4 Wochen*†: Anakinra, Azathioprin, Ciclosporin, Etanercept, Tacrolismus, Mizoribin, Tetracyclin, Minocyclin, Penicillamin, Sulfasalazin, Bucillamin, Chloroquin, Hydroxychloroquin * Alternativ musste Leflunomid 4 Wochen vor Verabreichung der H. zoster-Impfung abgesetzt werden; bei Abbruch schloss sich eine Eliminierungsprozedur (d. h Colestyramin 8 g dreimal täglich für mindestens 24 Std. oder Aktivkohle 50 g viermal täglich für mindestens 24 Std.) gemäß Beschreibung in der Leflunomid- Packungsbeilage zur signifikanten Senkung der Leflunomid-Level an. † Musste mindestens 4 Wochen vor der H. zoster-Impfung bei Studienteilnehmern unterbrochen werden,

Studie	Tofacitinib 5 mg	Adalimumab 40 mg	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*

			die eine H. zoster-Impfung erhielten.
			
			Immunmodulierende biologische Produkte
			
			Während der Einnahme der Studienmedikation waren keine immunmodulierenden biologischen Produkte als Begleitmedikation erlaubt, einschließlich anderer bDMARDs.
			
			CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren sowie CYP3A4-Induzierer
			
			Die Tofacitinib-Exposition wird erhöht, wenn es begleitend mit Medikationen verabreicht wird, welche starke CYP3A4-Inhibitoren sind (z. B. Ketoconazol) und Medikationen, die sowohl zu einer moderaten CYP3A4-Inhibition als auch starken CYP2C19-Inhibition (z. B. Fluconazol) führen.
			
			Die Tofacitinib-Exposition wird erniedrigt, wenn es mit einem starken CYP3A4-Induzierer (z. B. Rifampin) als Begleitmedikation verabreicht wird.
			
			Die Bildung von CYP-Enzymen kann während der chronischen Entzündung durch Mechanismen unterdrückt werden, die mit erhöhten Zytokinleveln verbunden sein könnten, wie Interleukin-6 (IL-6) und TNFα. Möglicherweise erhöht ein entzündungsverbesserndes Molekül, wie z. B. Adalimumab, die CYP-Enzymaktivität. Daher war bis zu Beginn oder Abbruch von Adalimumb bei Studienteilnehmern, die mit CYP-Substraten in enger therapeutischer Breite behandelt wurden, empfohlen, Effekte (z. B. Warfarin) oder Medikamentenkonzentrationen (z. B. Theophyllin) zu überwachen und die individuelle Dosis des Medikaments nach Gebrauch anzupassen.
			
			Um ein ausreichendes Wash-out dieser Effekte auf Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sicherzustellen, mussten Medikamente, welche starke CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren sowie CYP3A4-Induzierer waren, für mindestens 7 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem was länger war) vor Baseline/Visite 2 abgesetzt werden:
			• CYP-3A4 und CYP2C19-Inhibitoren:
			  • Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Clarithromycin, Telithromycin, Chloramphenicol, Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol,Voriconazol, Fluvoxamin, Nefazodon
			• Moderate oder potente CYP-3A4-Induktoren:
			  • Phenytoin, Rifampicin/Rifampin, Modafinil, Troglitazon.
			
			Während die moderaten oder potenten CYP-3A4-Induktoren Efavirenz, Nevirapin, Barbiturate, Phenobarbital, Carbamazepin, Rifabutin, Rifapenten und Johanniskraut 30 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation unterbrochen werden mussten, mussten die Patienten, welche ein Herpes Zoster Vakzin erhielten und dauerhaft Aciclovir, Famiciclovir oder Valaciclovir einnahmen,

Studie	**Tofacitinib 5 mg**	**Adalimumab 40 mg**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			diese Medikamente mindestens 24 Stunden vor Verabreichung des Zoster Vakzins unterbrechen und durften diese für mindestens 14 Tage nachher ebenso nicht einnehmen. Lediglich systemisch verabreichte Medikamente) erforderten eine Unterbrechung; andere Arten der Verabreichung (z. B. topisch, vaginal, ophthalmisch) waren nicht untersagt. Wurde eine Medikation, welches ein starker CYP3A4-Inhibitor, oder beides: ein moderater CYP3A4-Inhibitor und starker CYP2C19-Inhibitor war, während der Studie aus jeglichem Grund einschließlich der Behandlung eines unerwünschten Ereignisses (AE, *adverse event*) eingesetzt, so musste die Einnahme aller Studienmedikationen während der Behandlung unterbrochen werden. Ein Zeitraum von mindestens 7 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem was länger war) war vor Wiederaufnahme der Studienmedikation erforderlich. Erfolgte eine Medikation, die ein starker CYP3A4-Induzierer war, während der Studie aus jeglichem Grund einschließlich der Behandlung eines unerwünschten Ereignisses (AE), konnte die Studienmedikation weiterhin eingenommen werden, aber die Begleitmedikation war als Abweichung vom Protokoll zu dokumentieren. <u>Immunisierungen</u> Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe sollten nicht zeitgleich mit der Studienmedikation gegeben werden (nur der Herpes Zoster-Impfstoff war an Visite 1 erlaubt).

In der nachfolgenden Tabelle 4-14 sind die demographischen Spezifika sowie die Krankheitscharakteristika für die jeweilige Studienpopulationen der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zusammengestellt, welche nachstehend zusammenfassend beschrieben werden.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtpopulation	**ORAL STANDARD (A3921064)**		**ORAL STRATEGY (A3921187)**	
	Tofacitinib+MTX N = 198	**Adalimumab+MTX N = 199**	**Tofacitinib+MTX N = 376**	**Adalimumab+MTX N = 386**
Geschlecht: n (%) männlich weiblich	 30 (15,2) 168 (84,8)	 42 (21,1) 157 (78,9)	 65 (17,3) 311 (82,7)	 66 (17,1) 320 (82,9)
Alter [Jahre]: Mittelwert ± SD	53,3±11,7	52,7±11,6	50,0±13,4	50,7±13,4
Alter: n (%) ≤ 65 Jahre > 65 Jahre	 165 (83,3) 33 (16,7)	 173 (86,9) 26 (13,1)	 337 (89,6) 39 (10,4)	 333 (86,3) 53 (13,7)
Gewicht [kg]: Mittelwert ± SD	72,2±18,9	72,7±16,1	73,0±18,1	74,7±19,8
BMI [kg/m^2]: Mittelwert ± SD	27,1±6,7	27,2±5,5	27,7±6,3	28,2±6,5
Ethnizität: n (%) Weiße Schwarze Asiaten Sonstige	 151 (76,3) 4 (2,0) 28 (14,1) 15 (7,6)	 148 (74,4) 3 (1,5) 27 (13,6) 21 (10,6)	 286 (76,1) 19 (5,1) 38 (10,1) 33 (8,8)	 293 (75,9) 18 (4,7) 40 (10,4) 35 (9,1)
Region: n (%) Europa USA/Kanada Lateinamerika Sonstige	 110 (55,6) 35 (17,7) 20 (10,1) 33 (16,7)	 110 (55,3) 34 (17,1) 21 (10,6) 34 (17,1)	 150 (39,9) 71 (18,9) 91 (24,2) 64 (17,0)	 154 (39,9) 73 (18,9) 92 (23,8) 67 (17,4)
Krankheitsdauer [Jahre]: Mittelwert ± SD	7,7±7,7	8,2±7,6	7,5±7,0	8,2±7,3
ESR [mm/Std]: Mittelwert ± SD	47,9±23,3	48,1±23,7	49,5±27,8	47,3±25,6
CRP [mg/L]: Mittelwert ± SD	14,6±18,3	17,4±22,5	18,7±21,9	16,6±21,3

Gesamtpopulation	**ORAL STANDARD (A3921064)**		**ORAL STRATEGY (A3921187)**	
	Tofacitinib+MTX N = 198	**Adalimumab+MTX N = 199**	**Tofacitinib+MTX N = 376**	**Adalimumab+MTX N = 386**
DAS28-4(ESR): n (%) < 2,6 2,6 – 3,2 > 3,2 – ≤ 5,1 > 5,1 unbekannt	 0 (0,0) 0 (0,0) 10 (5,1) 182 (91,9) 6 (3,0)	 0 (0,0) 0 (0,0) 18 (9,0) 174 (87,4) 7 (3,5)	 0 (0,0) 0 (0,0) 19 (5,1) 353 (93,9) 4 (1,1)	 0 (0,0) 0 (0,0) 37 (9,6) 344 (89,1) 5 (1,3)
DAS28-4(ESR): Mittelwert ± SD	6,6±0,9	6,4±0,9	6,6±0,9	6,5±1,0
DAS28-4(CRP): Mittelwert ± SD	5,4±0,9[a]	5,3±0,9[a]	5,8±0,9	5,7±1,0
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28): Mittelwert ± SD	15,8±6,8	14,3±7,1	15,6±6,5	15,1±6,7
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68): Mittelwert ± SD	28,6±15,1	26,5±15,3	nicht erhoben	nicht erhoben
Anzahl geschwollener Gelenke (28): Mittelwert ± SD	11,6±5,2	11,2±5,7	11,8±5,7	11,0±5,3
Anzahl geschwollener Gelenke (66): Mittelwert ± SD	16,7±8,8	16,4±8,7	nicht erhoben	nicht erhoben
Anti-CCP: n (%) positiv negativ unbekannt	 142 (71,7) 54 (27,3) 2 (1,0)	 147 (73,9) 50 (25,1) 2 (1,0)	 191 (50,8) 70 (18,6) 115 (30,6)	 206 (53,4) 60 (15,5) 120 (31,3)
Rheumafaktor: n (%) positiv negativ unbekannt	 131 (66,2) 62 (31,3) 5 (2,5)	 133 (66,8) 63 (31,7) 3 (1,5)	 166 (44,1) 94 (25,0) 116 (30,9)	 167 (43,3) 95 (24,6) 124 (32,1)
HAQ-DI: Mittelwert ± SD	1,5±0,6	1,5±0,6	1,6±0,6	1,6±0,6

Abkürzungen: Anti-CCP = Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide, BMI = *Body-Mass-Index*, CRP = C-reaktives Protein, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, MTX = Methotrexat, n = Anzahl, SD = Standardabweichung (*standard deviation*).

a: auf Basis von 200 [Tofacitinib] bzw. 201 [Adalimumab] Patienten (Daten entnommen aus dem CSR der Studie ORAL STANDARD)

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

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

Studie ORAL STANDARD

Bei der Studie ORAL STANDARD handelt es sich um eine doppelblinde, parallele, in der Zeit von 05/2009 bis 03/2011 weltweit in 115 Studienzentren durchgeführte placebo- sowie aktivkontrollierte randomisierte Phase-III-Studie an erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die zuvor inadäquat auf MTX angesprochen haben. Die Studie war dahingehend konzipiert worden, grundlegende Wirksamkeitsdaten hinsichtlich der Reduktion von Krankheitszeichen und Symptomen, der Verbesserung körperlicher Funktionen sowie 1 Jahres-Sicherheitsdaten zu Tofacitinib 5 mg und 10 mg BID bei Patienten mit unzureichender Ansprache auf wöchentliche MTX-Dosen zu erhalten.

Das primäre Ziel der RCT ORAL STANDARD war der Vergleich der Wirksamkeit von Tofacitinib gegenüber Placebo anhand des *American College of Rheumatology*-Kriteriums mit einer ≥ 20 % Verbesserung (ACR 20) der Ansprechraten nach 6 Monaten, des *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) nach 3 Monaten im Vergleich zu Studienbeginn, der Rate des Erreichens des *Disease Activity Score* DAS28-4(ESR; *Erythrocyte Sedimentation Rate*) < 2,6 nach 6 Monaten sowie die Untersuchung von Sicherheit und Verträglichkeit über 12 Monate. Die Studie war auf den Vergleich zweier fixer Dosen von Tofacitinib gegenüber Placebo ausgelegt und enthielt zudem einen aktiven Vergleichsarm, in dem den Patienten jede 2. Woche subkutan (SC) der humanbiologische TNF-Inhibitor Adalimumab verabreicht wurde.

Die Patienten wurden im Rahmen des Screenings in einem Zeitfenster von 4 Wochen (+ 10 Tage Nachfrist) hinsichtlich Ihrer Eignung zur Teilnahme an der Studie untersucht. Insgesamt wurden 717 Patienten im Zuteilungsverhältnis: 4:4:1:1:4 auf die einzelnen Behandlungsarme randomisiert:

- 1. Behandlungsarm: Tofacitinib 5 mg BID (204 Patienten.; relevanter Studienarm für die Nutzenbewertung)
- 2. Behandlungsarm: Tofacitinib 10 mg BID (201 Patienten)
- 3. Behandlungsarm: Placebo → Tofacitinib 5 mg BID (56 Patienten)
- 4. Behandlungsarm: Placebo → Tofacitinib 10 mg BID (52 Patienten)
- 5. Behandlungsarm: Adalimumab 40 mg jede 2. Woche (204 Patienten; relevanter Studienarm für die Nutzenbewertung).

Die Behandlungsdauer pro Patient betrug 12 Monate, wobei die Patienten aus spezifischen Gründen oder durch Rücknahme der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jedoch die Studie vorzeitig abbrechen konnten. Die Studienteilnehmer konnten anschließend an der offengeführten Langzeitstudie A3921024 zum Erhalt weiterer Dosen von Tofacitinib 10 mg BID teilnehmen. Ferner gab es nach der Behandlung die Möglichkeit zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie A3921029.

In der folgenden Abbildung 3 sind Studienablauf und Erhebungszeitpunkte der Studie ORAL STANDARD der Übersichtlichkeit halber dargestellt.

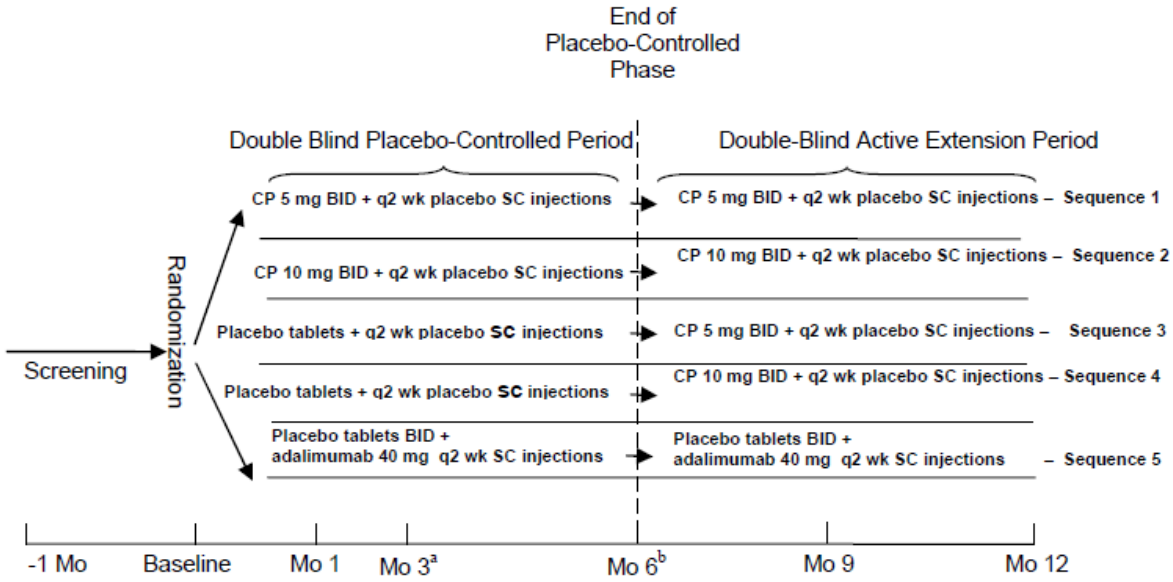


Abbildung 3: Übersicht zum Studienablauf und den Erhebungszeitpunkten der Studie ORAL STANDARD

Abkürzungen: BID = bis in die (zweimal täglich); CP = CP-690,550 (Tofacitinib); Mo = Monat; q2 wk = jede 2. Woche; SC = subkutan

[a] Im 3. Monat wurden die Patienten bei Nichtansprechen gemäß ihres Behandlungsablaufs verblindet auf die aktive Extensionsphase (Tofacitinib) umgestellt.

[b] Im 6. Monat wurden alle bislang noch nicht umgestellten Patienten gemäß ihres Behandlungsablaufs verblindet auf die aktive Extensionsphase (Tofacitinib) umgestellt.

Nach Abschluss der Studie ORAL STANDARD und Fertigstellung des Studienberichts wurde ein Studienzentrum aufgrund des Bekanntwerdens bedeutender GCP-Verstöße aus sämtlichen Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen. Dieses Zentrum hatte insgesamt neun Patienten in die fünf Behandlungsgruppen eingeschlossen. In den Teilpopulationen und den beiden relevanten Therapiearmen, die in diesem Dossier dargestellt sind, betrifft das konkret fünf Patienten (Tofacitinib: N = 3, Adalimumab: N = 2), die nachträglich aus allen Analysen zur Wirksamkeit ausgeschlossen wurden. Für die Analysen zur Sicherheit/Verträglichkeit sind die Patienten weiterhin eingeschlossen.

Die Patienten dieses Zentrums sind in allen Analysen des klinischen Studienberichts (CSR) der Studie ORAL STANDARD enthalten, so dass sich von daher eine Abweichung in den Zahlen gegenüber dem CSR ergibt.

Die anhand der Patienten des Full Analysis Set (FAS) ermittelten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn waren zwischen den Studiengruppen in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen Tofacitinib und Adalimumab vergleichbar (siehe Tabelle 4-14). Das Alter der Patienten betrug im Mittel 53,3 Jahre (± 11,7) im Tofacitinib+MTX-Arm und 52,7 Jahre (± 11,6) im Adalimumab+MTX-Arm. Die Mehrheit der Patienten in beiden Armen war weiblich (Tofacitinib+MTX-Arm 84,8 %, Adalimumab+MTX-Arm 78,9 %). Das mittlere Körpergewicht betrug zu Studienbeginn 72,2 kg (± 18,9) im Tofacitinib+MTX-Arm sowie 72,7 kg (± 16,1) im Adalimumab+MTX-Arm. Der mittlere *Body-Mass-Index* (BMI) lag im Tofacitinib+MTX-Arm bei 27,1 kg/m^2 (± 6,7) und im Adalimumab+MTX-Arm bei 27,2 kg/m^2 (± 5,5). Die meisten Studienteilnehmer waren Weiße (76,3 % im Tofacitinib+MTX-Arm und 74,4 % im Adalimumab+MTX-Arm) und stammten aus Europa (55,6 % vs. 55,3 %).

Die Krankheit der Patienten bei Einschluss in die Studie bestand im Tofacitinib+MTX-Arm im Mittel 7,7 Jahre (± 7,7) sowie im Adalimumab+MTX-Arm 8,2 Jahre (± 7,6). Die mittleren Werte von ESR und CRP betrugen im Tofacitinib+MTX-Arm 47,9 mm/Std (± 23,3) und 14,6 mg/L (± 18,3), im Adalimumab+MTX-Arm 48,1 mm/Std (± 23,7) und 17,4 mg/L (± 22,5). Im Tofacitinib+MTX-Arm wiesen 91,9 % der Patienten einen DAS28-4(ESR) von > 5,1 auf (Mittelwert 6,6 ± 0,9) sowie 87,4 % der Patienten im Adalimumab+MTX-Arm (Mittelwert 6,4 ± 0,9). Der Anteil an Patienten mit positivem Anti-CCP (Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide)-Test betrug 71,7 % vs. 73,9 % (Tofacitinib+MTX-Arm vs. Adalimumab+MTX-Arm), wohingegen der Status in jeweils 1,0 % der Patienten in beiden Armen unbekannt war. Einen positiven Rheumafaktor-Nachweis wiesen 66,2 % im Tofacitinib+MTX-Arm und 66,8 % im Adalimumab+MTX-Arm auf, unbekannt war der Status bei 2,5 % und 1,5 % der Patienten. Der HAQ-DI betrug in beiden Studienarmen im Mittel 1,5 (± 0,6) zu Studienbeginn.

Weitere Charakteristika zu den Studienteilnehmern und den Krankheitscharakteristika sind Tabelle 4-14 zu entnehmen.

Studie ORAL STRATEGY

Die Studie ORAL STRATEGY ist eine doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte randomisierte kontrollierte Phase-IIIb/IV-Studie, in welcher die Nicht-Unterlegenheit einer Tofacitinib 5 mg-Monotherapie bzw. Tofacitinib 5 mg plus MTX-Behandlung gegenüber Adalimumab plus MTX bei erwachsenen Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und inadäquatem Ansprechen auf MTX untersucht worden war. Die Studie wurde weltweit in 199 Studienzentren in der Zeit zwischen 08/2014 und 12/2016 durchgeführt.

Aufgrund des gezeigten Zusammenhangs zwischen Tofacitinib-induzierter Lymphopenie und dem Risiko für schwerwiegende Infektionen wurden 2012 die Ausschlusskriterien für das klinische Entwicklungsprogramm angepasst. In der Studie ORAL STRATEGY wurden daher – abweichend zur ORAL STANDARD – Patienten mit einem ALC unter 750 Zellen/mm³ zu Baseline ausgeschlossen. Bei Teilnehmern, deren ALC im Studienverlauf unter 500 Zellen/mm³ fielen, wurde die Behandlung abgebrochen.

Das primäre Studienziel der RCT ORAL STRATEGY war der Vergleich der Wirksamkeit von Tofacitinib 5 mg BID (mit und ohne gleichzeitige Gabe von MTX) gegenüber Adalimumab mit MTX gemessen anhand des *American College of Rheumatology*-Kriteriums mit einer ≥ 50 % Verbesserung (ACR 50) der Ansprechraten nach 6 Monaten sowie einer Tofacitinib 5 mg-Monotheraphie gegenüber einer Tofacitinib 5 mg-Kombinationstherapie, gemessen anhand von ACR 50 Ansprechraten nach 6 Monaten. Die Studie war auf den direkten Vergleich der Tofacitinib-Dosis von 5 mg einmal mit und einmal ohne MTX-Gabe versus einen aktiven Vergleichsarm ausgelegt, in dem den Patienten jede 2. Woche subkutan (SC) der humanbiologische TNF-Inhibitor Adalimumab plus MTX verabreicht wurde.

Die Patienten wurden im Rahmen des Screenings in einem Zeitfenster von 42 Tagen (+ 10 Tage) vor Verabreichung der Studienmedikation auf Ihre Eignung zur Teilnahme an der Studien hin untersucht. Insgesamt wurden 1.152 Patienten im Verhältnis (1:1:1) auf die Studienarme randomisiert:

- 1. Behandlungsarm: Tofacitinib 5 mg BID (386 Patienten)
- 2. Behandlungsarm: Tofacitinib 5 mg BID + MTX (378 Patienten; relevanter Studienarm für die Nutzenbewertung)
- 3. Behandlungsarm: Adalimumab 40 mg jede 2. Woche + MTX (388 Patienten; relevanter Studienarm für die Nutzenbewertung)

Die vollständige Behandlungsdauer pro Studienteilnehmer betrug 12 Monate. Die Patienten konnten allerdings aus spezifischen Gründen oder durch Rücknahme der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie die Studie auch vorzeitig abbrechen. Im Rahmen des Follow-up mussten sich die Patienten 28 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation einer Nachbeobachtungsvisite unterziehen.

Abbildung 4 gibt nachfolgend einen Überblick zum Studienablauf der Studie ORAL STRATEGY.

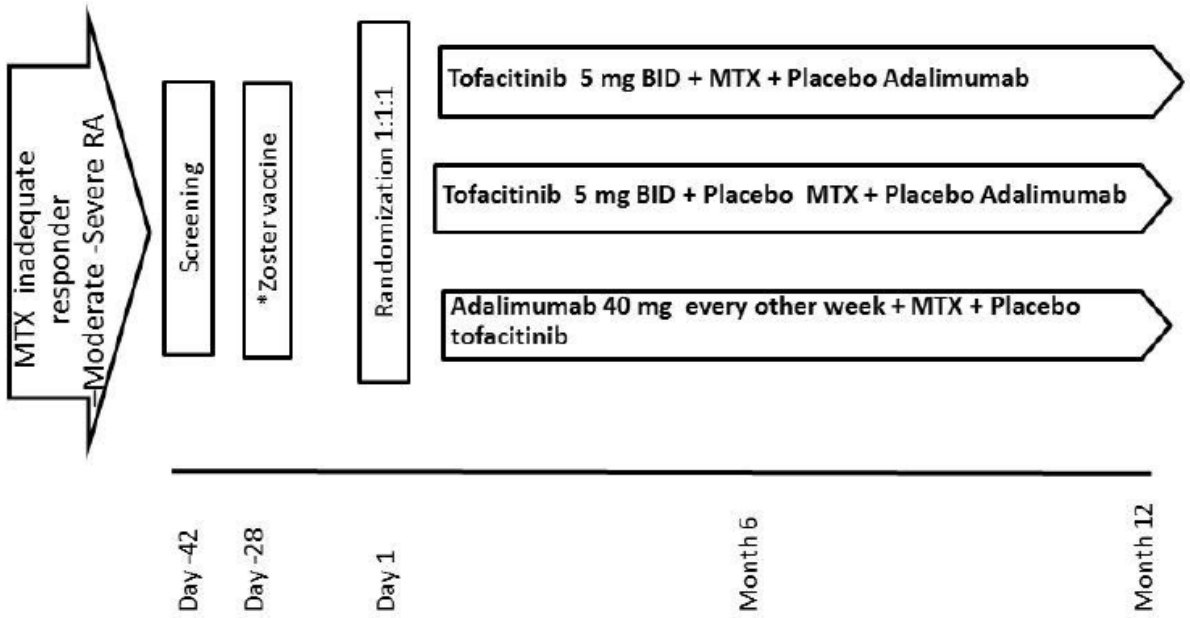


Abbildung 4: Übersicht zum Studienablauf und den Erhebungszeitpunkten der Studie ORAL STRATEGY

Abkürzungen: BID = bis in die (zweimal täglich); MTX = Methotrexat; RA = Rheumatoide Arthritis
*Optionale Herpes zoster-Impfung für die eingeschlossenen Patienten.

Die anhand des FAS ermittelten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn waren in der Studie ORAL STRATEGY ebenfalls zwischen den Studiengruppen in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen Tofacitinib und Adalimumab vergleichbar (siehe Tabelle 4-14). Das Alter der Patienten betrug im Mittel 50,0 Jahre (± 13,4) im Tofacitinib+MTX-Arm und 50,7 Jahre (± 13,4) im Adalimumab+MTX-Arm. Die Mehrheit der Patienten in beiden Armen war weiblich (Tofacitinib+MTX-Arm 82,7 %, Adalimumab+MTX-Arm 82,9 %). Das mittlere Körpergewicht betrug zu Studienbeginn 73,0 kg (± 18,1) im Tofacitinib+MTX-Arm sowie 74,7 kg (± 19,8) im Adalimumab+MTX-Arm. Der mittlere *Body-Mass-Index* (BMI) lag im Tofacitinib+MTX-Arm bei 27,7 kg/m^2 (± 6,3) und im Adalimumab+MTX-Arm bei 28,2 kg/m^2 (± 6,5). Die meisten Studienteilnehmer waren ebenfalls Weiße (76,1 % im Tofacitinib+MTX-Arm und 75,9 % im Adalimumab+MTX-Arm) und stammten aus Europa (jeweils 39,9 % in beiden Studienarmen).

Die Krankheit der Patienten bestand bei Studieneinschluss im Tofacitinib+MTX-Arm im Mittel 7,5 Jahre (± 7,0) sowie im Adalimumab+MTX-Arm 8,2 Jahre (± 7,3). Die mittleren Werte von ESR und CRP betrugen im Tofacitinib+MTX-Arm 49,5 mm/Std (± 27,8) und 18,7 mg/L (± 21,9), im Adalimumab+MTX-Arm 47,3 mm/Std (± 25,6) und 16,6 mg/L (± 21,3). Im Tofacitinib+MTX-Arm wiesen 93,9 % der Patienten einen DAS28-4(ESR) von > 5,1 auf (Mittelwert 6,6 ± 0,9) sowie 89,1 % der Patienten im Adalimumab+MTX-Arm (Mittelwert 6,5 ± 1,0). Der Anteil an Patienten mit positivem Anti-CCP-Test betrug 50,8 % vs. 53,4 % (Tofacitinib+MTX-Arm vs. Adalimumab+MTX-Arm), wohingegen der Status bei 30,6 % bzw. 31,3 % der Patienten unbekannt war. Einen positiven Rheumafaktor-Nachweis wiesen 44,1 % im Tofacitinib+MTX-Arm und 43,3 % im Adalimumab+MTX-Arm auf,

unbekannt war der Status bei 30,9 % und 32,1 % der Patienten. Der HAQ-DI betrug in beiden Studienarmen im Mittel 1,6 (± 0,6) zu Studienbeginn.

Weitere Charakteristika zu den Patienten und der Erkrankung zu Studienbeginn sind Tabelle 4-14 zu entnehmen.

Vergleichbarkeit der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY

Insgesamt kann die Gesamtpopulation innerhalb der jeweiligen Einzelstudie (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) als auch studienübergreifend in ihren Patientencharakteristika als hinreichend homogen und ausgeglichen beurteilt werden.

Kleinere Unterschiede konnten hinsichtlich des Alters, der Region, des Anti-CCP oder des Rheumafaktors beobachtet werden. Während das durchschnittliche Alter der Patienten in der Studie ORAL STANDARD 53,3 Jahre (Tofacitinib+MTX) bzw. 52,7 Jahre (Adalimumab+MTX) betrug, waren die Patienten in der Studie ORAL STRATEGY im Durchschnitt circa 2–3 Jahre jünger (Tofacitinib+MTX: 50,0 Jahre; Adalimumab+MTX: 50,7 Jahre).

Der Anteil an Patienten aus Europa lag in der Studie ORAL STANDARD mit 55,6 % (Tofacitinib+MTX) bzw. 55,3 % (Adalimumab+MTX) höher als in der Studie ORAL STRATEGY (Tofacitinib+MTX: 39,9 %; Adalimumab+MTX: 39,9 %). Dementsprechend war der Anteil an Patienten aus Lateinamerika in der Studie ORAL STRATEGY (Tofacitinib+MTX: 24,2 %; Adalimumab+MTX: 23,8 %) höher als in der Studie ORAL STANDARD (Tofacitinib+MTX: 10,1 %; Adalimumab+MTX: 10,6 %).

Hinsichtlich des Anti-CCP sowie des Rheumafaktors konnte in der Studie ORAL STRATEGY ein höherer Anteil an unbekannten Fällen beobachtet werden. Der Anteil betrug 30,6–32,1 % in der Studie ORAL STRATEGY im Vergleich zu 1,0–2,5 % in der Studie ORAL STANDARD.

Die ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY unterscheiden sich jedoch hinsichtlich des Risikomanagements schwerwiegender Infektionen. Patienten mit bestätigter Lymphopenie (ALC < 750 Zellen/mm³) waren von der Teilnahme an der ORAL STRATEGY ausgeschlossen. Darüberhinaus gab es in der ORAL STRATEGY Abbruchkriterien im Falle einer bestätigten ALC < 500 Zellen/mm³. Somit sind die beiden Studien für die Beurteilung des Infektionsrisikos nicht vergleichbar.

Charakterisierung nicht auswertungsrelevanter Patienten

Wie in Abschnitt 4.2.1 ausgeführt, wird im vorliegenden Befristungsdossier für die Patientenpopulation der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, die gesamte Studienpopulation zugrunde gelegt.

Über beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) hinweg enthalten die Studienpopulationen mehr als 90 % der relevanten Auswertungspopulation. Die nicht relevanten Patienten entsprechen der Patientenpopulation, welche mit bDMARD schon vorbehandelt worden sind, und – wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben – im Anhang 4-G dargestellt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der zwei direkt vergleichenden, randomisierten und kontrollierten Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind insgesamt gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studienpopulationen der weltweit durchgeführten Studien bestanden zu zirka 76 % aus Weißen (Kaukasiern), die Zahl der Studienteilnehmer aus Europa betrug dabei etwa 55 % in beiden relevanten Studienarmen der RCT ORAL STANDARD und 40 % in denen der RCT ORAL STRATEGY. Für diesen Teil der Population kann von einem mit Deutschland vergleichbaren Standard der Gesundheitsversorgung ausgegangen werden. Auch bezüglich der Erkrankungshäufigkeit in Deutschland im Vergleich zu anderen Regionen ist nicht von einem Unterschied auszugehen, da weltweit nur geringfügige Unterschiede in der Häufigkeit der rheumatoiden Arthritis zu beobachten sind [Zink 2010]. So liegt die Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland bei 0,5 % bis 0,8 % [Wasmus 1989], in Großbritannien bei ca. 0,8 % [Symmons 2002] und in den USA bei geschätzten 0,53 % bis 0,58 % [Hunter 2017].

Weiterhin spiegeln die Baseline-Charakteristika (Alter, Geschlecht) der Studienpopulationen die Situation in Deutschland wider [Zink 2010]. Das Robert Koch-Institut gibt ein mittleres Erkrankungsalter von 55-65 Jahren an, gemäß der erwachsenen Kerndokumentation des deutschen Rheuma-Forschungszentrums beträgt der Anteil an Frauen unter den Betroffenen mit steigender Anzahl an vorheriger DMARD-Therapien ($1,\ 2,\ \geq 3$) dabei zwischen 70,3-80,8 % [Albrecht 2017]. Ferner entsprechen auch die untersuchten klinischen Charakteristika weitestgehend den in der Studie untersuchten Parametern der deutschen Zielpopulation erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatischer Arthritis.

Da sowohl die Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils entsprechend des in Deutschland zutreffenden bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht wurden und die Behandlung in beiden Studien den Empfehlungen der für Deutschland relevanten europäischen Leitlinie entspricht, ist auch diesbezüglich die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben [Smolen 2017b].

In der Fachinformation finden sich Maßnahmen zur Minimierung des Risikos schwerwiegender Infektionen über das Monitoring der absoluten Lymphozytenzahl. Diese Maßnahmen wurden in der ORAL STRATEGY bereits umgesetzt, in der ORAL STANDARD jedoch noch nicht. Hinsichtlich der Auswertung des Infektionsrisikos ist also nur erstere als hinreichend repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext anzusehen. [Pfizer Pharma GmbH 2017]

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ORAL STANDARD

Die Randomisierung erfolgte zentral, jedem Patienten wurde nach dem *Screening*-Besuch eine Randomisierungsnummer mit der dem Randomisierungsplan entsprechenden Behandlung zugeteilt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch den Einsatz eines zentralen, unabhängigen *Interactive Voice Response System* (IVRS) gewährleistet.

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt, noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation.

Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial der Studie beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Studie ORAL STRATEGY

In der Studie ORAL STRATEGY fand die Randomisierung der geeigneten Patienten auf die drei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1 automatisiert nach erfolgter *Screening*-Periode statt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Zuweisung der Patienten zu einer Therapiegruppe über ein *Interactive Voice Response System* (IVRS) gewährleistet.

Durch das doppelblinde Studiendesign hatten weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte sowie die Mitarbeiter des Sponsors Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe das zweckmäßige Placebo zu Tofacitinib, MTX bzw. Adalimumab (*Triple-Dummy-Design*), welche allesamt von den Patienten selbstständig verabreicht werden konnten. Das Dosierungsintervall des aktiven Wirkstoffes (Tofacitinib zweimal täglich oral, MTX jede Woche oral, Adalimumab jede zweite Woche subkutan) und des zugehörigen Placebos war jeweils identisch.

Verantwortlich für die Überwachung der Sicherheitsdaten während der Studie (unverblindet) war ein externes *Data Monitoring Committee* (eDMC). Die Erarbeitung von Berichten für das eDMC wurde nur von Personal vorgenommen, welches nicht direkt in Verbindung mit dem Studienteam stand. Jegliche Rückmeldung des DMC an das Studienteam fand nicht personenbezogen sondern verblindet statt. Auch die während der Studie überprüften Fälle des *Adjudication Review Committees* erfolgten verblindet.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die im Studienprotokoll geplanten und vorgestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind im klinischen Studienbericht dargestellt.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung der Patienten, behandelnden Ärzte sowie des Sponsors, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als „niedrig“ eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**
Mortalität		
Gesamtmortalität (erhoben als Todesfälle)	ja	ja
Morbidität		
DAS28-4(ESR) nach 12 Monaten	ja	ja
DAS28-4(CRP) nach 12 Monaten	ja	ja
EULAR-Response nach 12 Monaten	ja	ja
ACR Response nach 12 Monaten	ja	ja
ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten	ja	ja
SDAI nach 12 Monaten	ja	ja
CDAI nach 12 Monaten	ja	ja
Schmerzbeurteilung durch den Patienten nach 12 Monaten	ja	ja
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten nach 12 Monaten	ja	ja
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt nach 12 Monaten	ja	ja
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke nach 12 Monaten	ja	ja
Anzahl geschwollener Gelenke nach 12 Monaten	ja	ja
FACIT-F nach 12 Monaten	ja	ja
HAQ-DI nach 12 Monaten	ja	ja
WLQ nach 12 Monaten	ja	nein
WPAI nach 12 Monaten	nein	ja
MOS Schlafscore nach 12 Monaten	ja	nein
EQ-5D VAS	nein	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 nach 12 Monaten	ja	ja

Endpunkt	ORAL STANDARD	ORAL STRATEGY
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT sowie SMQs bis 12 Monate (die folgenden Schwellenwerte wurden für die SOC/PT verwendet: • Unerwünschte Ereignisse nach SOC ≥ 5 % und PT ≥ 2 % • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT ≥ 0,5 % • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC/PT) ≥ 0,5 % • Ergänzend wurden alle SOC und PT dargestellt, welche eine Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm aufweisen, auch wenn diese keine statistisch signfikanten Unterschiede zeigen. bzw. die folgenden SMQs wurden untersucht: • Schwere Erkrankung der Leber (SMQ) • Gastrointestinale Perforation (SMQ) • Hämatopoietische Zytopenien (SMQ) • Hämatopoietische Erythropenie (SMQ) • Hämatopoietische Leukopenie (SMQ) • Malignitäten (SMQ) • Maligne Lymphome (SMQ) • Maligne Tumore der Haut (SMQ) Tumoren der Haut unspezifischer Malignität (SMQ))	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs) bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie bis 12 Monate	ja	ja

Endpunkt	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie bis 12 Monate	ja	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten	ja	ja

ACR = *American College of Rheumatology*, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, CRP = C-reaktives Protein, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, EQ-5D = Lebensqualitätsinstrument entwickelt von der *European Quality of Life (EuroQoL) Group*, FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, PatGA = *Patient Global Assessment*, PhysGA = *Physician Global Assessment*, SDAI = *Simplified Disease Activity Index*, SF-36 = *Short Form-36*, VAS = *Visual Analogue Scale*, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Mortalität“ – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt „Gesamtmortalität“ – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde in der Studie über die Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse abgebildet. Basierend auf den geringen Ereigniszahlen, erfolgt im Weiteren lediglich eine deskriptive Beschreibung der Anzahl an Todesfälle anhand des *Full Analysis Set*. Auf die Berechnung eines Effektschätzers sowie die Darstellung von Sensitivitätsanalysen wird verzichtet.
ORAL STRATEGY	Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde in der Studie über die Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse abgebildet. Basierend auf den geringen Ereigniszahlen, erfolgt im Weiteren lediglich eine deskriptive Beschreibung der Anzahl an Todesfälle anhand der *Safety Analysis Population*. Auf die Berechnung eines Effektschätzers sowie die Darstellung von Sensitivitätsanalysen wird verzichtet.

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde in beiden Studien im Rahmen der unerwünschten Ereignisse als Todesfälle erfasst. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety-Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunktes folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Darüber hinaus zählt der Endpunkt Mortalität zu den harten Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch den Patienten bzw. Prüfarzt erhoben werden kann.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	n/N (%)	**n/N(%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Gesamtmortalität (erfasst über die Todesfälle)			
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	1/201 (0,5)	nicht anwendbar
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	0/386 (0,0)	nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95 %-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, n = Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N = Anzahl Patienten in der Auswertung, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

Im Rahmen der Studie ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY ist für die relevante Patientenpopulation lediglich ein Todesfall im Adalimumab-Behandlungsarm berichtet worden. Die im Studienbericht beschriebenen zwei Todesfälle in der Studie ORAL STRATEGY können der Tofactinib-Monotherapie zugeordnet werden, welche nicht Bestandteil dieser Nutzenbewertung ist.

Insgesamt ergibt sich auf Basis des einen Todesfall kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

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

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse war aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht methodisch sinnvoll.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Morbidität“ – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der DAS28-4(ESR) ist ein gewichteter Score für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. ESR-Wert • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) Die Einzelkomponenten und somit auch der DAS28-4(ESR) wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der DAS28-4(ESR) hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 9,4 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission), • DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert. ESR wurde nur in solchen Zentren erhoben, bei denen die Voraussetzungen für eine direkte Weiterleitung des Testergebnisses an das Zentrallabor gegeben waren, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Daher ist die Zahl der Patienten für diesen Endpunkt etwas niedriger als das eigentliche FAS Kollektiv. Dieser Aspekt führt dazu, dass dieser Endpunkt im Folgenden als hochverzerrt eingestuft wird und eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des DAS-28-4(ESR) nicht möglich ist.

Studie	Operationalisierung
ORAL STRATEGY	Der DAS28-4(ESR) ist ein gewichteter Score für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. ESR-Wert • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) Während die Einzelkomponenten 1., 2. und 4. zu Studienbeginn, Woche 6, Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12 erhoben wurden, wurde der ESR-Wert lediglich zu Studienbeginn, Monat 3, Monat 6 und Monat 12 erhoben. Demnach ist auch der Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ zu den beschriebenen Zeitpunkten der ESR-Messung verfügbar. Der DAS28-4(ESR) hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 9,4 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission), • DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsakivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus vier Einzelkomponenten zusammen, die bezüglich des Verzerrungspotenzials einheitlich eingestuft werden können. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung des Endpunkts folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig.

In der Studie ORAL STANDARD wurde der ESR nur in solchen Zentren erhoben, bei denen die Voraussetzungen für eine direkte Weiterleitung des Testergebnisses an das Zentrallabor gegeben waren, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Es wird eingeschätzt, dass der hohe Anteil von Patienten, für die keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vorliegen (d. h. mehr als 30 %; Tofactininb = 34 % und Adalimumab = 32 %) dazu führt, dass eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht mehr gegeben ist und dadurch eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des DAS28-4(ESR) nicht möglich ist. In der Studie ORAL STRATEGY erfolgte die ESR-Messung in jedem Studienzentrum, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für die Studie ORAL STANDARD als „hoch“ und für die Studie ORAL STRATEGY als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	19/174 (10,9)	33/176 (18,8)	0,58 [0,34–0,98], p = 0,043 0,53 [0,29–0,98], p = 0,042 -7,83% [-15,23%–-0,43%], p = 0,038
ORAL STRATEGY	55/376 (14,6)	66/386 (17,1)	0,86 [0,62–1,19], p = 0,352 0,83 [0,56–1,23], p = 0,351 -2,47% [-7,65%–2,71%], p = 0,350
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,76 [0,58–1,01], p = 0,057 I^2 = 33 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	19/132 (14,4)	32/137 (23,4)	0,62 [0,37–1,03], p = 0,065 0,55 [0,29–1,03], p = 0,063 -8,96% [-18,24%–0,31%], p = 0,058
ORAL STRATEGY	54/304 (17,8)	64/311 (20,6)	0,86 [0,62–1,20], p = 0,376 0,83 [0,56–1,25], p = 0,376 -2,82% [-9,03%–3,40%], p = 0,375
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,78 [0,59–1,03], p = 0,078 I^2 = 15 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	24/174 (13,8)	33/176 (18,8)	0,74 [0,45–1,19], p = 0,212 0,69 [0,39–1,23], p = 0,211 -4,96% [-12,67%–2,76%], p = 0,208
ORAL STRATEGY	55/316 (17,4)	66/326 (20,2)	0,86 [0,62–1,19], p = 0,358 0,83 [0,56–1,23], p = 0,358 -2,84% [-8,88%–3,20%], p = 0,357
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,82 [0,63–1,07], p = 0,142 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	19/198 (9,6)	32/199 (16,1)	0,60 [0,35–1,02], p = 0,057 0,55 [0,30–1,01], p = 0,056 -6,48% [-13,03%–0,06%], p = 0,052
ORAL STRATEGY	54/376 (14,4)	64/386 (16,6)	0,87 [0,62–1,21], p = 0,398 0,84 [0,57–1,25], p = 0,398 -2,22% [-7,35%–2,91%], p = 0,397
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,78 [0,59–1,03], p = 0,077 I^2 = 26 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	19/179 (10,6)	32/178 (18,0)	0,59 [0,35–1,00], p = 0,051 0,54 [0,29–1,00], p = 0,049 -7,36% [-14,59%– -0,14%], p = 0,046
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	34/198 (17,2)	46/199 (23,1)	0,74 [0,50–1,11], p = 0,142 0,69 [0,42–1,13], p = 0,141 -5,94% [-13,81%–1,92%], p = 0,139
ORAL STRATEGY	69/376 (18,4)	79/386 (20,5)	0,90 [0,67–1,20], p = 0,461 0,87 [0,61–1,25], p = 0,461 -2,12% [-7,73%–3,50%], p = 0,460
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,84 [0,66–1,06], p = 0,143 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	29/198 (14,7)	41/199 (20,6)	0,71 [0,46–1,10], p = 0,122 0,66 [0,39–1,12], p = 0,121 -5,96% [-13,43%–1,52%], p = 0,118
ORAL STRATEGY	67/376 (17,8)	77/386 (20,0)	0,89 [0,67–1,20], p = 0,453 0,87 [0,60–1,25], p = 0,453 -2,13% [-7,68%–3,43%], p = 0,453
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,83 [0,65–1,06], p = 0,132 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – lineare Interpolation			
ORAL STANDARD	24/174 (16,3)	36/158 (22,8)	0,72 [0,45–1,14], p = 0,160 0,66 [0,37–1,17], p = 0,158 -6,46% [-15,32%–2,40%], p = 0,153
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate)*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich der Remission auf Basis des DAS28-4(ESR) < 2,6 konnte für die Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX beobachtet werden (RR = 0,58; 95 %-KI [0,34–0,98], p = 0,043). Dieser Effekt bestätigte sich allerdings nicht in der Studie ORAL STRATEGY (RR = 0,86; 95 %-KI [0,62–1,19], p = 0,352).

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX konnte in der Studie ORAL STANDARD – mit Ausnahme der „reinen“ NRI-Imputation 2 auf Basis des *Odds Ratio*s sowie der Risikodifferenz – in keiner der durchgeführten Sensitivitätsanalysen erhärtet werden.

Neben dem Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten in der Studie ORAL STANDARD zeigte sich insgesamt auch keine Robustheit des Ergebnisses im Rahmen der Sensitivitätsanalysen.

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

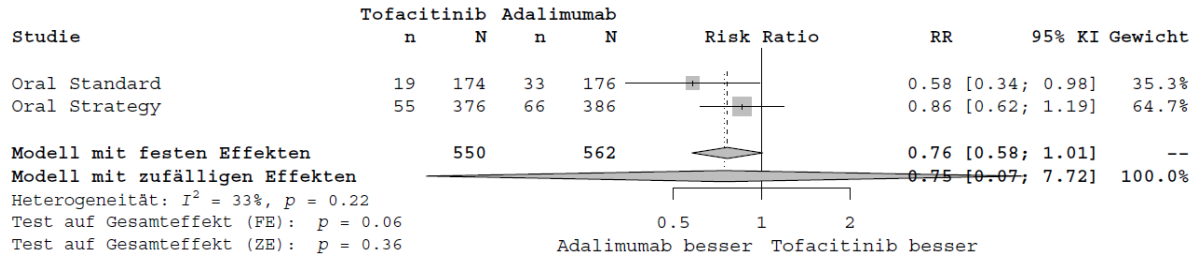


Abbildung 5: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

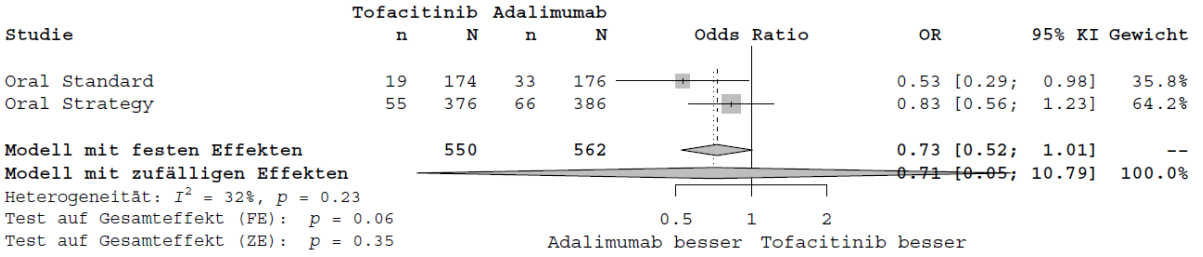


Abbildung 6: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

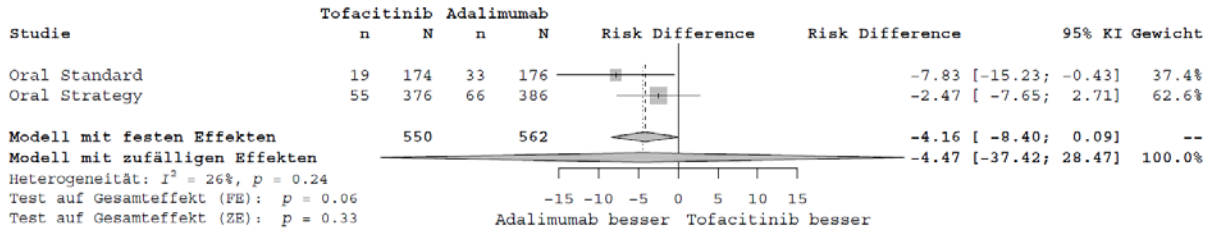


Abbildung 7: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Während sich in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX hinsichtlich der Remission – erfasst mittels DAS28-4(ESR) < 2,6 zeigte, ergab sich in der Studie ORAL STRATEGY kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung konnte bei geringer Heterogenität (I^2 = 33 %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (RR = 0,76; 95 %-KI [0,58–1,01], p = 0,057).

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalysen zeigte sich für die Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX (siehe Abbildung 11 bis Abbildung 25).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

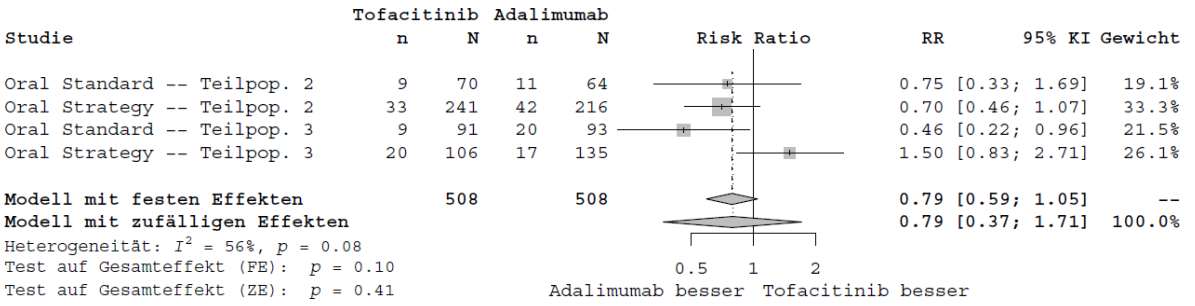


Abbildung 8: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

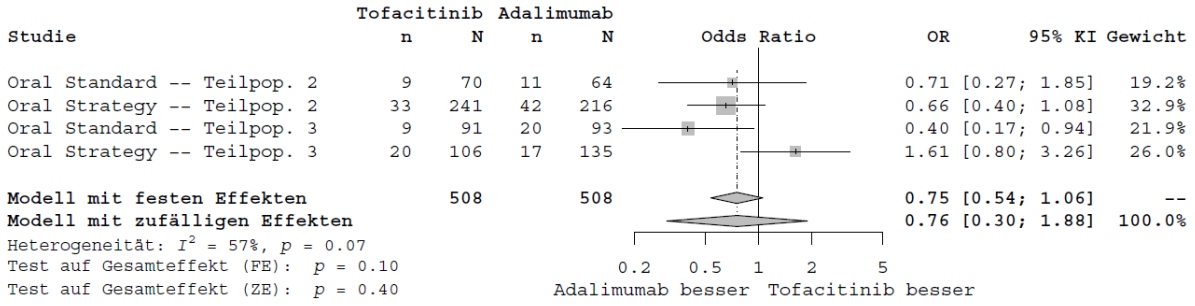


Abbildung 9: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

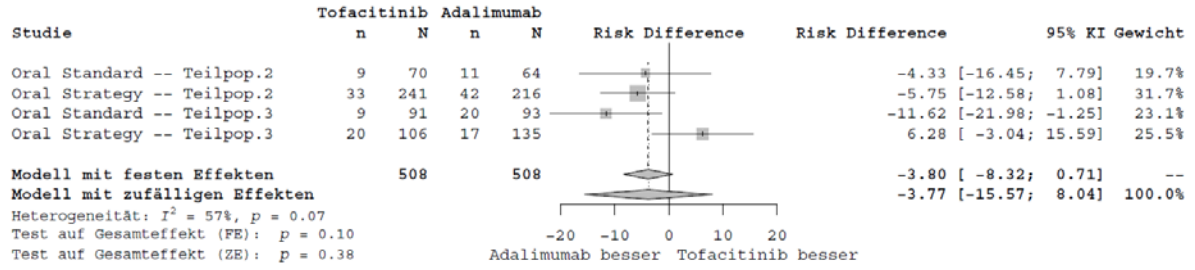


Abbildung 10: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – ebenso wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

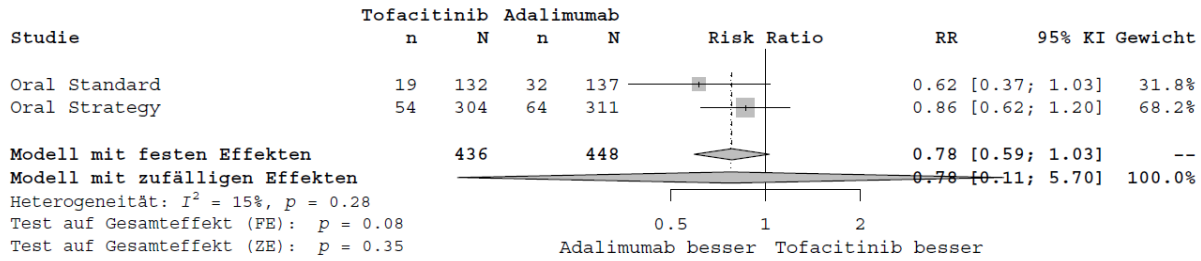


Abbildung 11: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

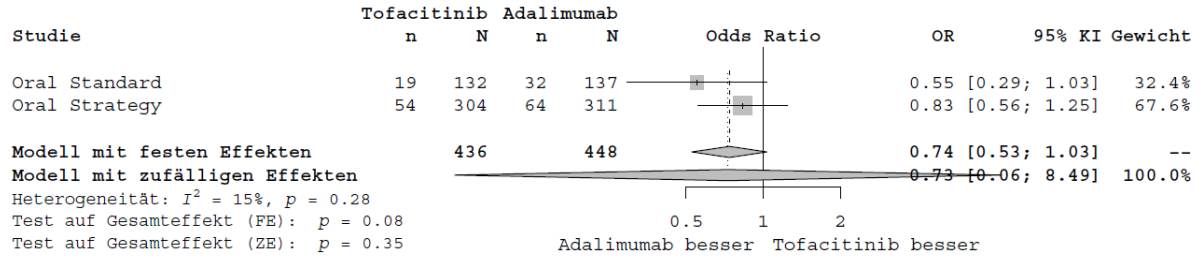


Abbildung 12: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

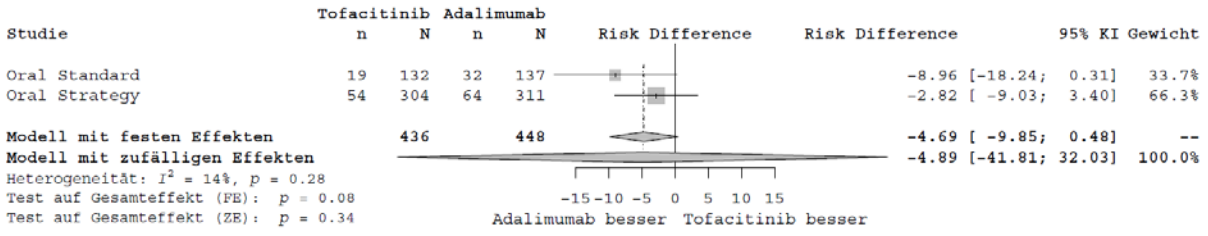


Abbildung 13: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

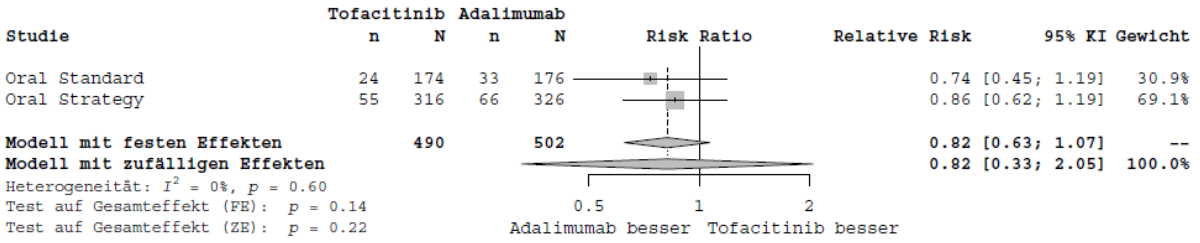


Abbildung 14: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

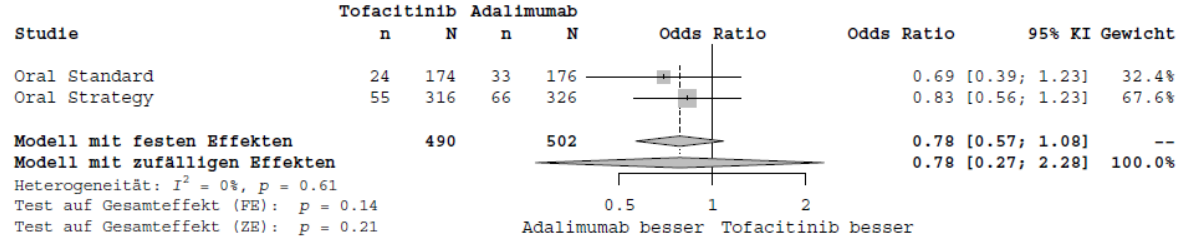


Abbildung 15: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

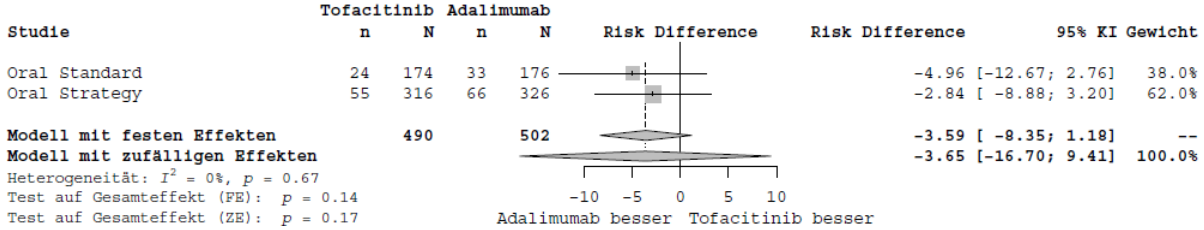


Abbildung 16: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

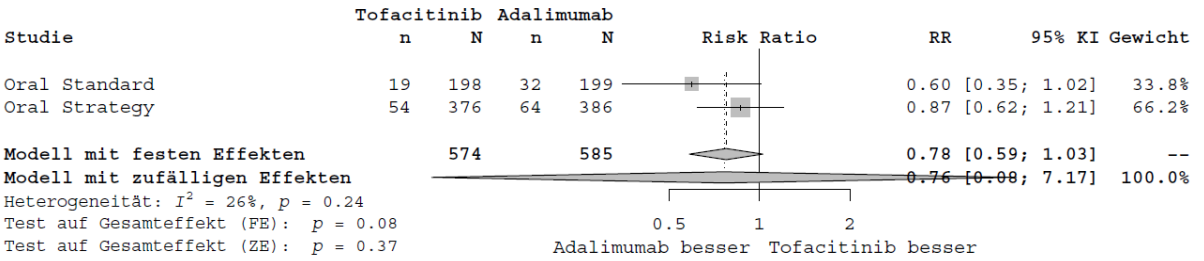


Abbildung 17: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

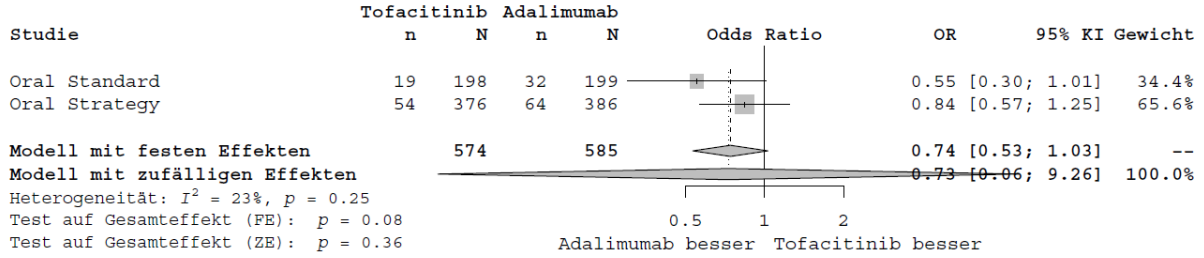


Abbildung 18: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

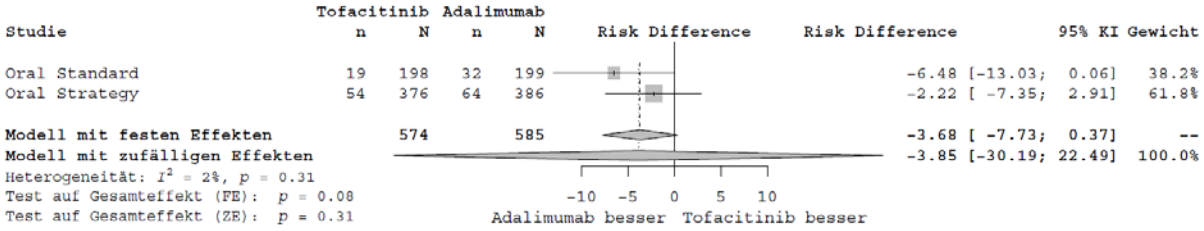


Abbildung 19: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

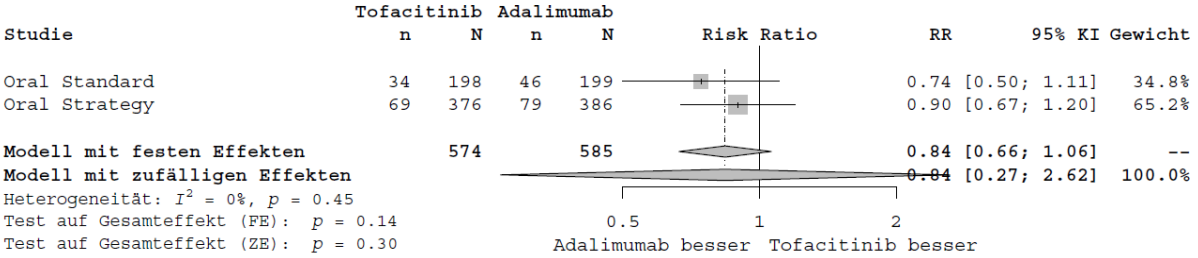


Abbildung 20: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

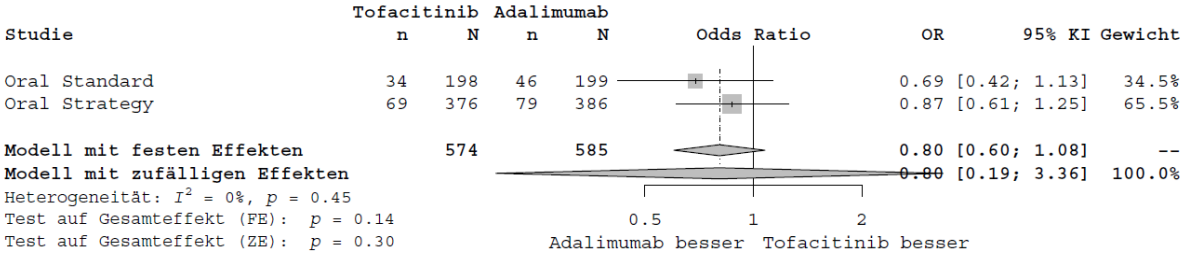


Abbildung 21: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

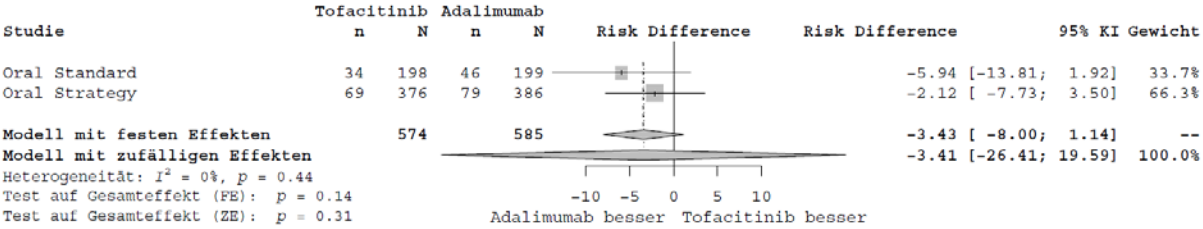


Abbildung 22: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

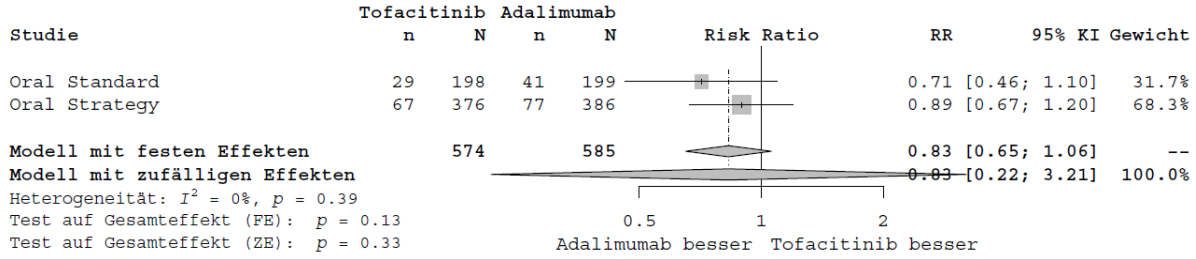


Abbildung 23: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

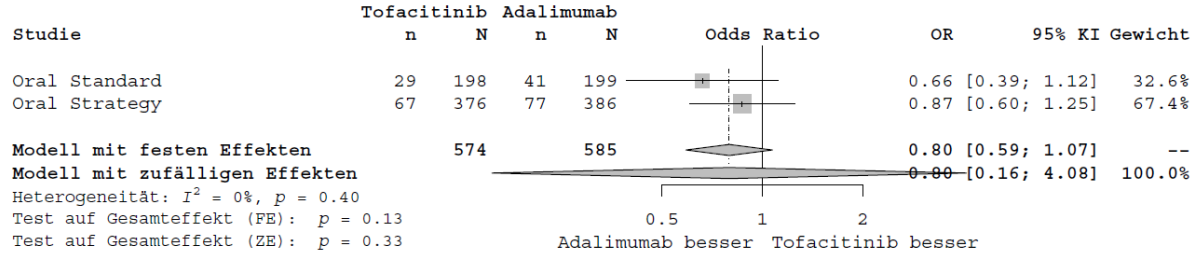


Abbildung 24: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

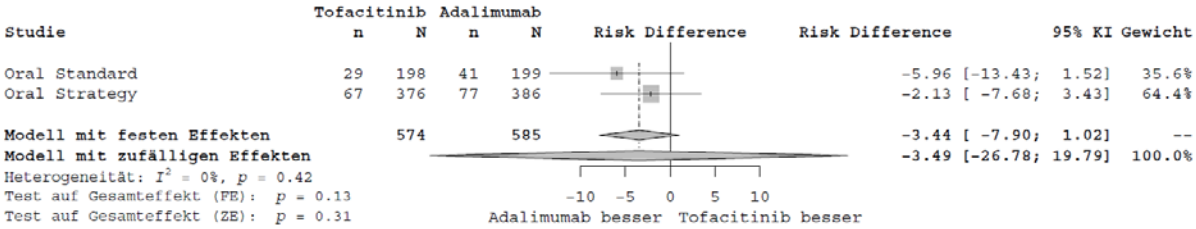


Abbildung 25: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (niedrige Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	35/174 (20,1)	50/176 (28,4)	0,71 [0,49–1,03], p = 0,073 0,63 [0,39–1,04], p = 0,072 -8,29% [-17,23%–0,64%], p = 0,069
ORAL STRATEGY	102/376 (27,1)	128/386 (33,2)	0,82 [0,66–1,02], p = 0,071 0,75 [0,55–1,02], p = 0,070 -6,03% [-12,53%–0,47%], p = 0,069
Meta-Analyse auf Basis des RR			**0,79 [0,65–0,95], p = 0,013** I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	35/132 (26,5)	48/137 (35,0)	0,76 [0,53–1,09], p = 0,134 0,67 [0,40–1,13], p = 0,131 -8,52% [-19,50%–2,46%], p = 0,128
ORAL STRATEGY	96/304 (31,6)	120/311 (38,6)	0,82 [0,66–1,02], p = 0,070 0,73 [0,53–1,02], p = 0,069 -7,01% [-14,53%–0,52%], p = 0,068
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,80 [0,66–0,97], p = 0,020 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	42/174 (24,1)	55/176 (31,3)	0,77 [0,55–1,09], p = 0,140 0,70 [0,44–1,12], p = 0,138 -7,11% [-16,46%–2,23%], p = 0,136
ORAL STRATEGY	102/316 (32,3)	128/326 (39,3)	0,82 [0,67–1,01], p = 0,066 0,74 [0,53–1,02], p = 0,065 -6,99% [-14,38%–0,41%], p = 0,064
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,81 [0,67–0,97], p = 0,019 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	35/198 (17,7)	48/199 (24,1)	0,73 [0,50–1,08], p = 0,117 0,68 [0,41–1,10], p = 0,116 -6,44% [-14,42%–1,53%], p = 0,113
ORAL STRATEGY	96/376 (25,5)	120/386 (31,1)	0,82 [0,65–1,03], p = 0,090 0,76 [0,55–1,04], p = 0,089 -5,56% [-11,94%–0,83%], p = 0,088
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,80 [0,65–0,97], p = 0,023 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	35/179 (19,6)	48/178 (27,0)	0,73 [0,49–1,06], p = 0,100 0,66 [0,40–1,08], p = 0,099 -7,41% [-16,15%–1,32%], p = 0,096
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	58/198 (29,3)	70/199 (35,2)	0,83 [0,62–1,11], p = 0,211 0,76 [0,50–1,16], p = 0,210 -5,88% [-15,06%–3,29%], p = 0,209
ORAL STRATEGY	124/376 (33,0)	149/386 (38,6)	0,85 [0,71–1,03], p = 0,107 0,78 [0,58–1,05], p = 0,106 -5,62% [-12,42%–1,17%], p = 0,105
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,85 [0,72–0,99], p = 0,042 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „Worst-case" Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	53/198 (26,8)	64/199 (32,2)	0,83 [0,61–1,13], p = 0,240 0,77 [0,50–1,19], p = 0,239 -5,39% [-14,35%–3,56%], p = 0,238
ORAL STRATEGY	119/376 (31,7)	144/386 (37,3)	0,85 [0,70–1,03], p = 0,102 0,78 [0,58–1,05], p = 0,101 -5,66% [-12,39%–1,08%], p = 0,100
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,84 [0,71–1,00], p = 0,044 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – lineare Interpolation			
ORAL STANDARD	42/147 (28,6)	57/158 (36,1)	0,79 [0,57–1,10], p = 0,165 0,71 [0,44–1,15], p = 0,163 -7,50% [-17,96%–2,96%], p = 0,160
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate)*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Betreffend der Krankheitsaktivität zeigte sich für den DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Dieses Ergebnis konnte anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalysen auf Ebene der Einzelstudien bestätigt werden.

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

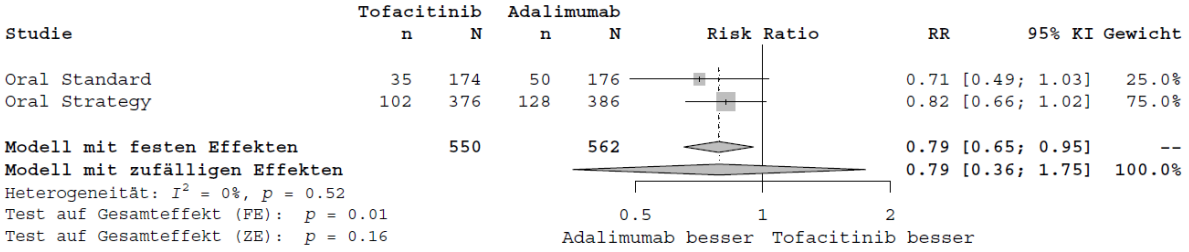


Abbildung 26: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

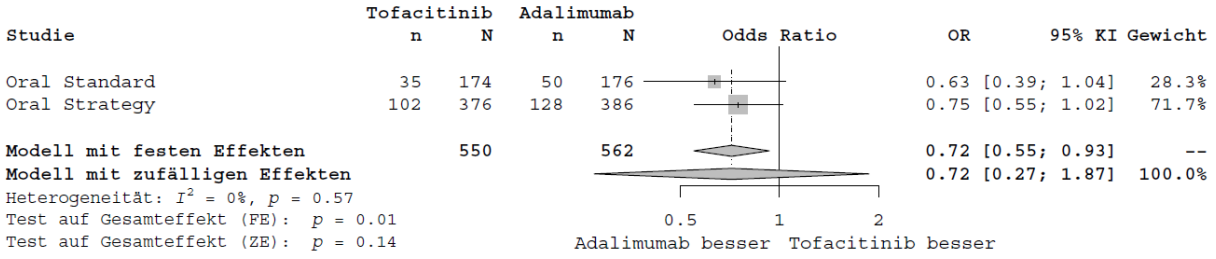


Abbildung 27: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

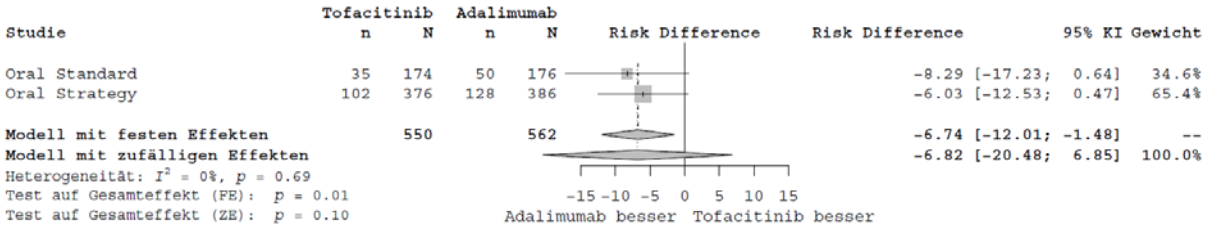


Abbildung 28: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Während sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, konnte auf Basis der Meta-Analyse bei fehlender Heterogenität (I^2 = 0 %) allerdings ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Adalimumab+MTX gegenüber Tofacitinib+MTX mit einem relativen Risiko von 0,79 (95 %-KI [0,65–0,95], p = 0,013) beobachtet werden.

Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Adalimumab+MTX gegenüber Tofacitinib+MTX konnte ebenfalls in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu der metaanalytische Zusammenfassung beobachtet werden (siehe Abbildung 32 bis Abbildung 46).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

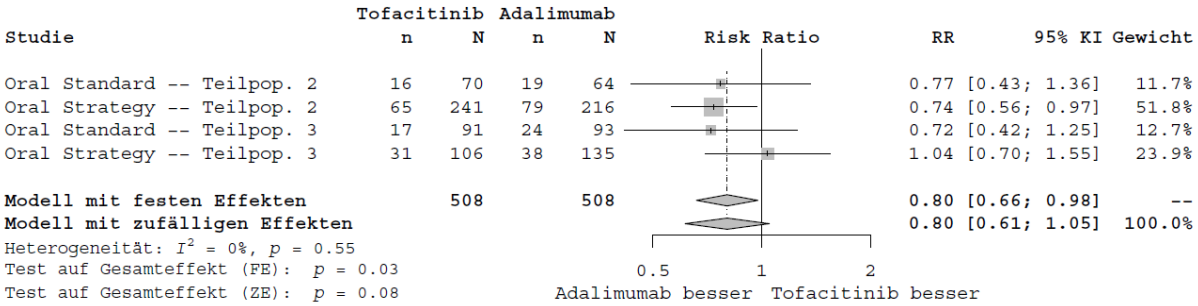


Abbildung 29: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

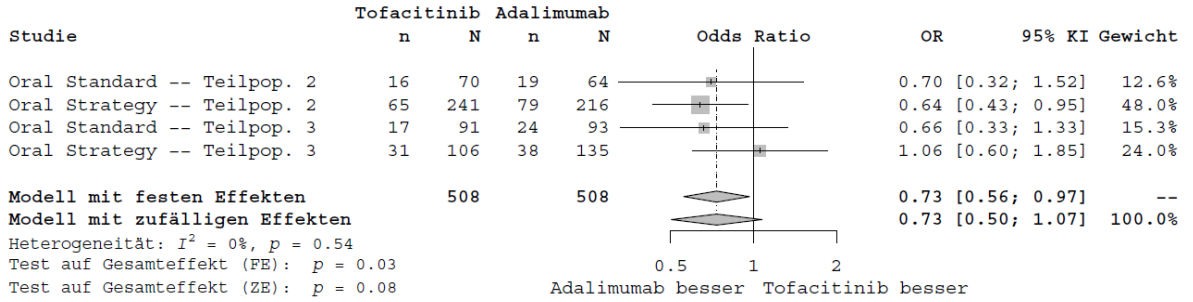


Abbildung 30: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

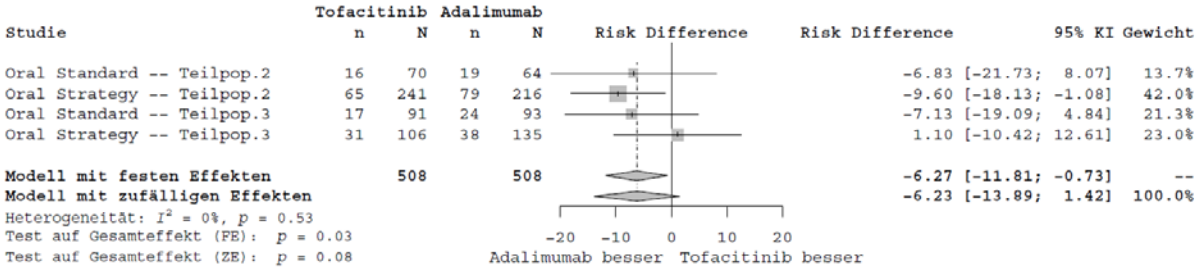


Abbildung 31: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – analog zur Gesamtpopulation – ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Adalimumab+MTX.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

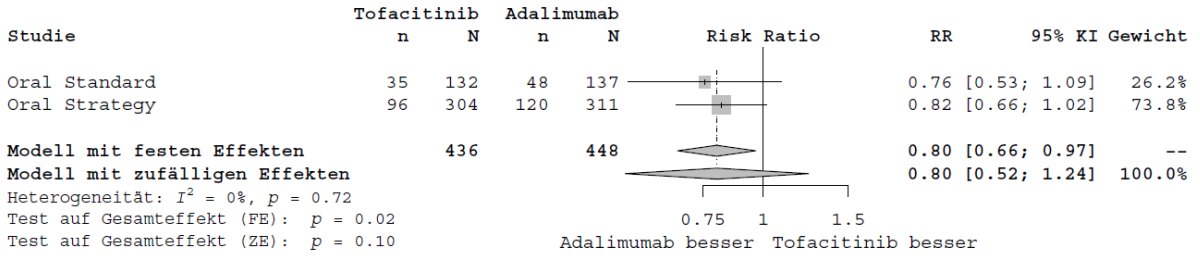


Abbildung 32: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

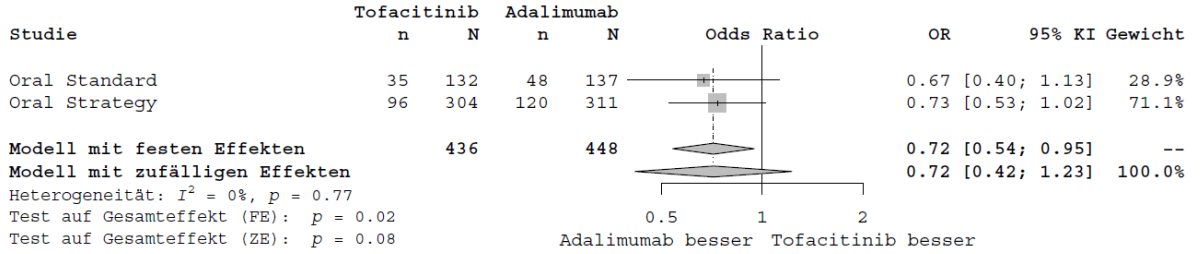


Abbildung 33: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

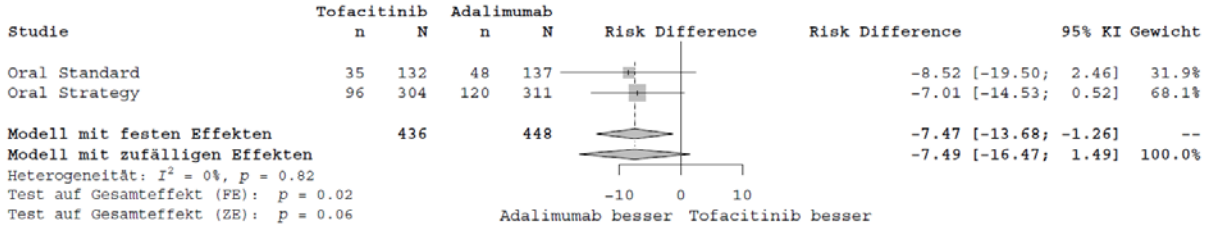


Abbildung 34: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

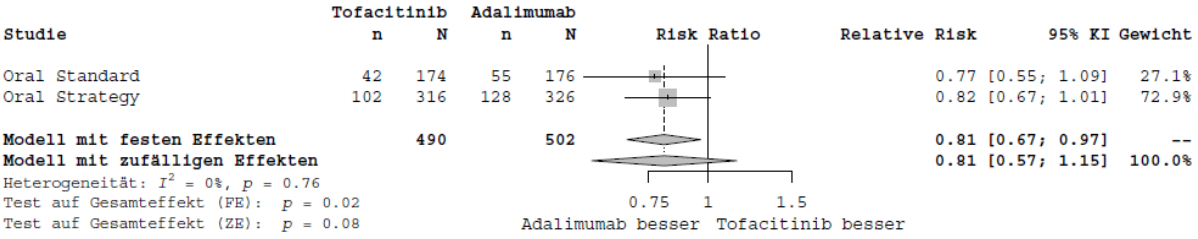


Abbildung 35: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

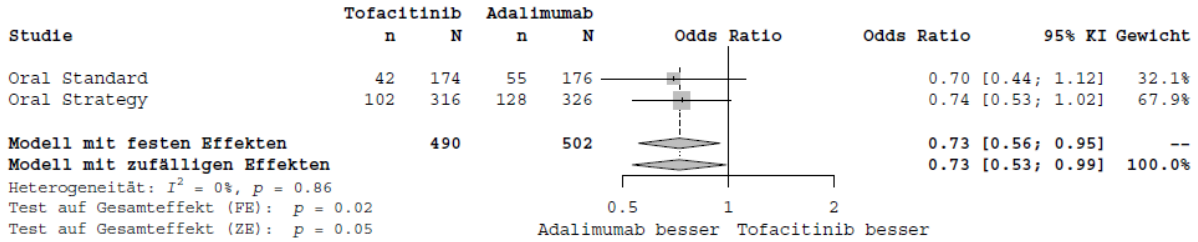


Abbildung 36: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

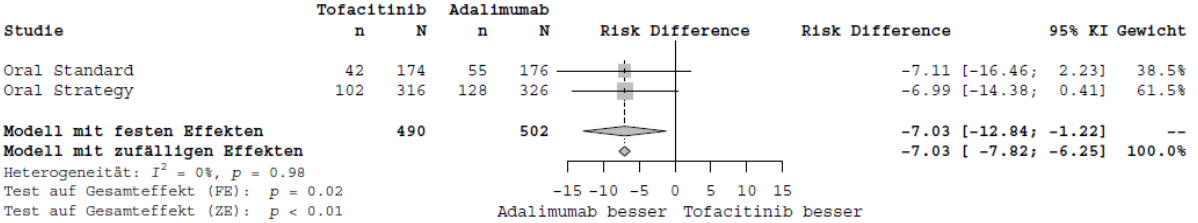


Abbildung 37: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

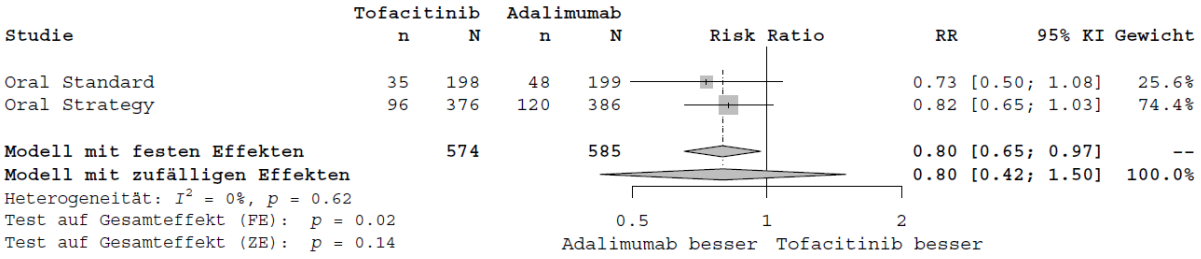


Abbildung 38: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

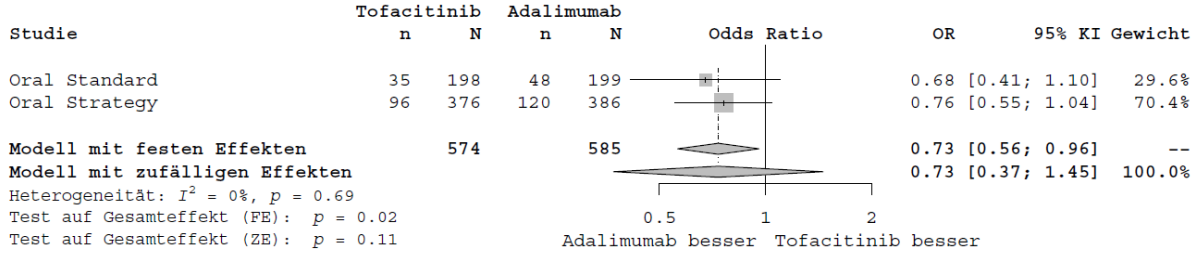


Abbildung 39: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

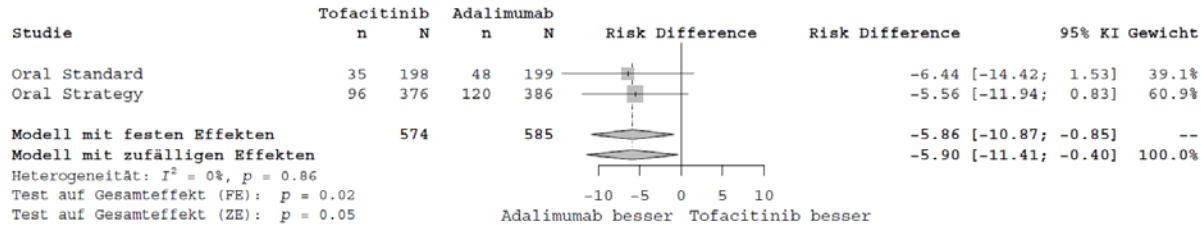


Abbildung 40: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

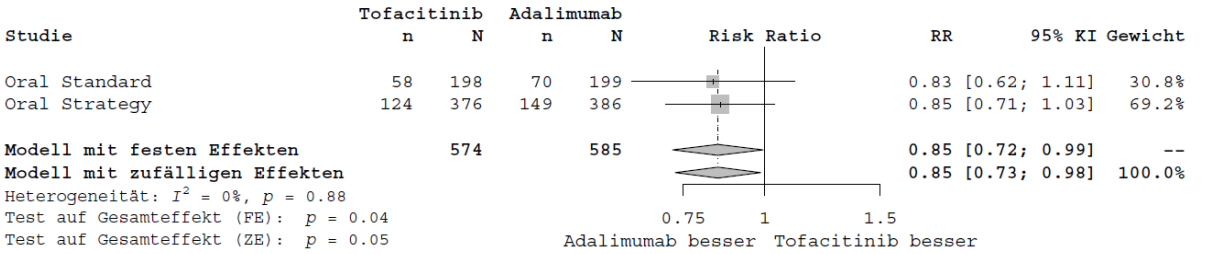


Abbildung 41: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

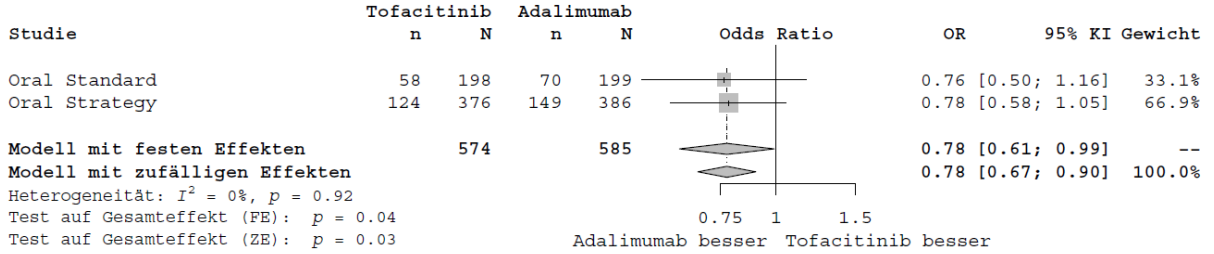


Abbildung 42: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

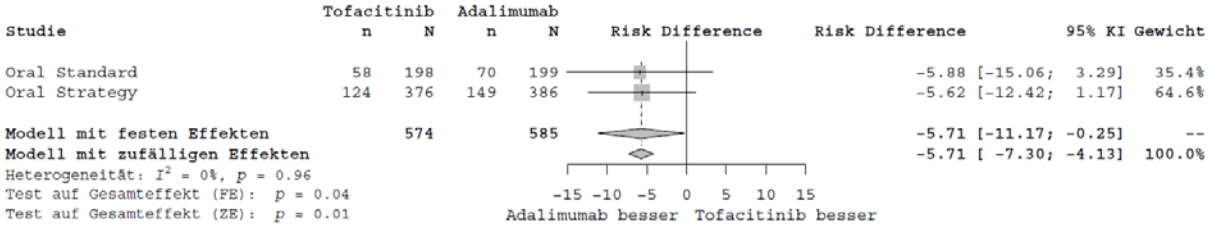


Abbildung 43: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

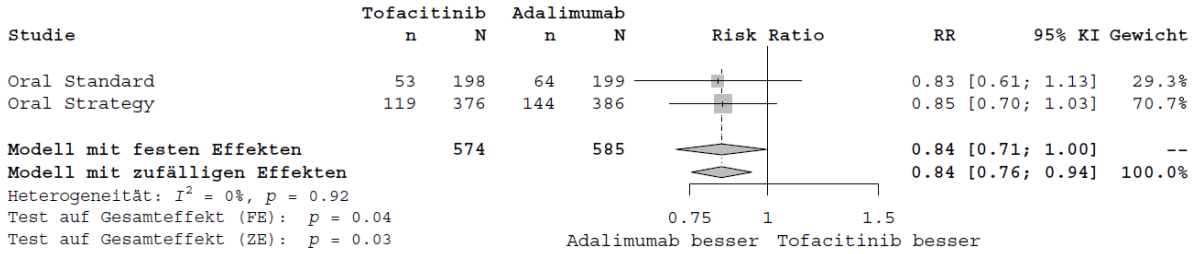


Abbildung 44: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

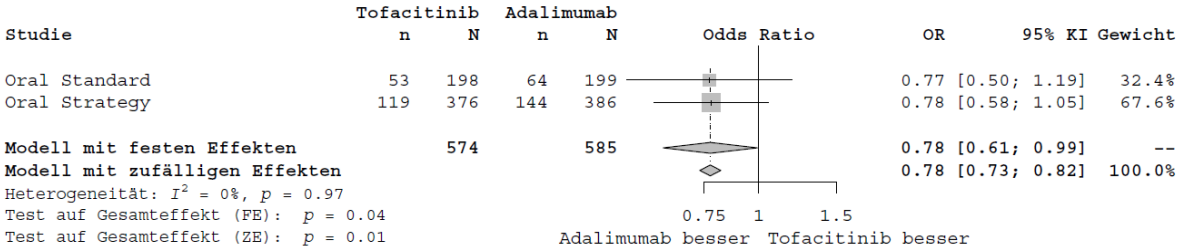


Abbildung 45: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

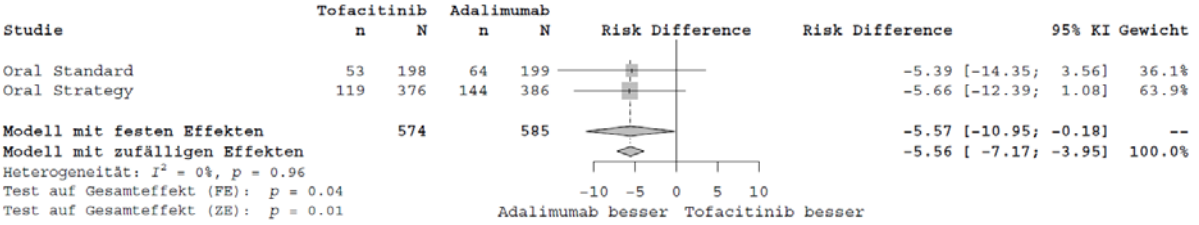


Abbildung 46: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt „DAS28-4(CRP)“ nach 12 Monaten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „DAS28-4(CRP)“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts „DAS28-4(CRP)“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der DAS28-4(CRP) ist ein gewichteter Score für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. CRP-Wert • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) Die Einzelkomponenten und somit auch der DAS28-4(CRP) wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der DAS28-4(CRP) hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 9,4 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission), • DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der DAS28-4(CRP) ist ein gewichteter Score für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. CRP-Wert • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) Die Einzelkomponenten und somit auch der DAS28-4(CRP) wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der DAS28-4(CRP) hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 9,4 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission), • DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsakivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative

Studie	Operationalisierung
	Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „DAS28-4(CRP)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus vier Einzelkomponenten zusammen, die bezüglich des Verzerrungspotenzials einheitlich eingestuft werden können.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(CRP)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	54/193 (28,0)	53/197 (26,9)	1,04 [0,75–1,44], p = 0,812 1,06 [0,68–1,65], p = 0,812 1,08% [-7,78%–9,93%], p = 0,812
ORAL STRATEGY	114/376 (30,3)	136/386 (35,2)	0,86 [0,70–1,06], p = 0,150 0,80 [0,59–1,08], p = 0,149 -4,91% [-11,57%–1,74%], p = 0,148
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,91 [0,77–1,08], p = 0,290 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	52/146 (35,6)	52/158 (32,9)	1,08 [0,79–1,48], p = 0,619 1,13 [0,70–1,81], p = 0,619 2,71% [-7,97%–13,38%], p = 0,620
ORAL STRATEGY	110/311 (35,4)	132/316 (41,8)	0,85 [0,69–1,03], p = 0,101 0,76 [0,55–1,05], p = 0,100 -6,40% [-14,01%–1,20%], p = 0,099
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,91 [0,77–1,08], p = 0,279 I^2 = 41 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	64/193 (33,2)	59/197 (30,0)	1,11 [0,83–1,48], p = 0,495 1,16 [0,76–1,78], p = 0,495 3,21% [-6,01%–12,43%], p = 0,495
ORAL STRATEGY	114/316 (36,1)	136/327 (41,6)	0,87 [0,71–1,05], p = 0,153 0,79 [0,58–1,09], p = 0,152 -5,51% [-13,04%–2,01%], p = 0,151
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,94 [0,80–1,11], p = 0,457 I^2 = 46 %

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	52/198 (26,3)	52/199 (26,1)	1,01 [0,72–1,40], p = 0,976 1,01 [0,64–1,57], p = 0,976 0,13% [-8,52%–8,78%], p = 0,976
ORAL STRATEGY	110/376 (29,3)	132/386 (34,2)	0,86 [0,69–1,05], p = 0,144 0,80 [0,59–1,08], p = 0,142 -4,94% [-11,54%–1,66%], p = 0,142
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,90 [0,75–1,07], p = 0,233 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	52/198 (26,3)	52/199 (26,1)	1,01 [0,72–1,40], p = 0,976 1,01 [0,64–1,57], p = 0,976 0,13% [-8,52%–8,78%], p = 0,976
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	69/198 (34,9)	65/199 (32,7)	1,07 [0,81–1,41], p = 0,645 1,10 [0,73–1,67], p = 0,645 2,19% [-7,12%–11,49%], p = 0,645
ORAL STRATEGY	137/376 (36,4)	161/386 (41,7)	0,87 [0,73–1,04], p = 0,137 0,80 [0,60–1,07], p = 0,136 -5,27% [-12,19%–1,64%], p = 0,135
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,93 [0,80–1,08], p = 0,339 I^2 = 30 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	69/198 (34,9)	65/199 (32,7)	1,07 [0,81–1,41], p = 0,645 1,10 [0,73–1,67], p = 0,645 2,19% [-7,12%–11,49%], p = 0,645
ORAL STRATEGY	133/376 (35,4)	157/386 (40,7)	0,87 [0,72–1,04], p = 0,133 0,80 [0,60–1,07], p = 0,132 -5,30% [-12,18%–1,58%], p = 0,131
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,93 [0,80–1,08], p = 0,334 I^2 = 32 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, CRP = C-reaktives Protein, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Für den Endpunkt „DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission)“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse werden anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalysen gestützt.

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

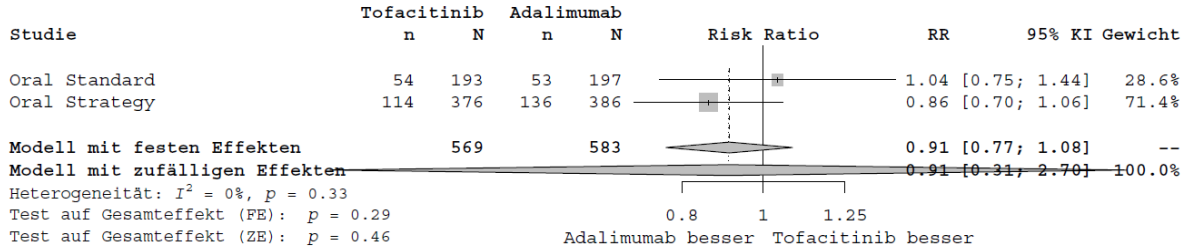


Abbildung 47: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

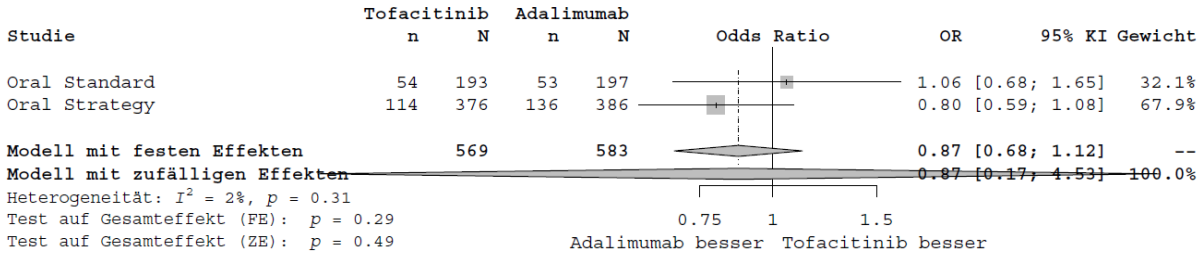


Abbildung 48: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

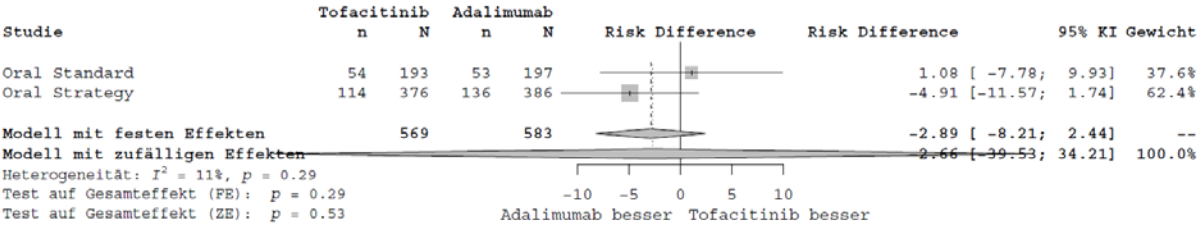


Abbildung 49: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse bei fehlender Heterogenität (I^2 = 0 %) zum DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 53 bis Abbildung 67).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

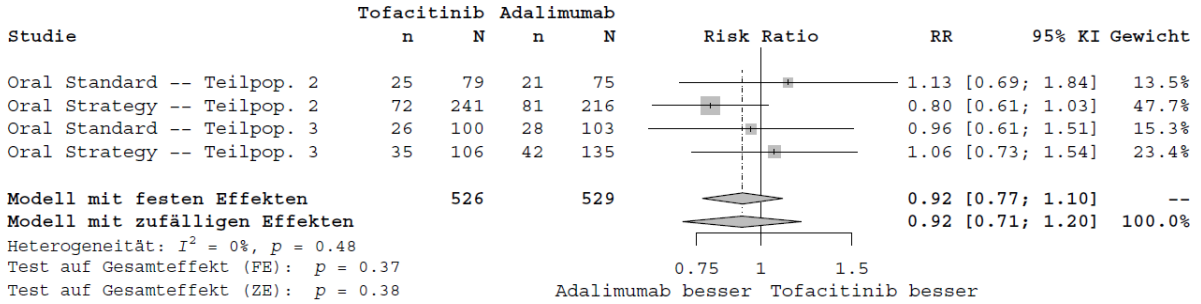


Abbildung 50: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

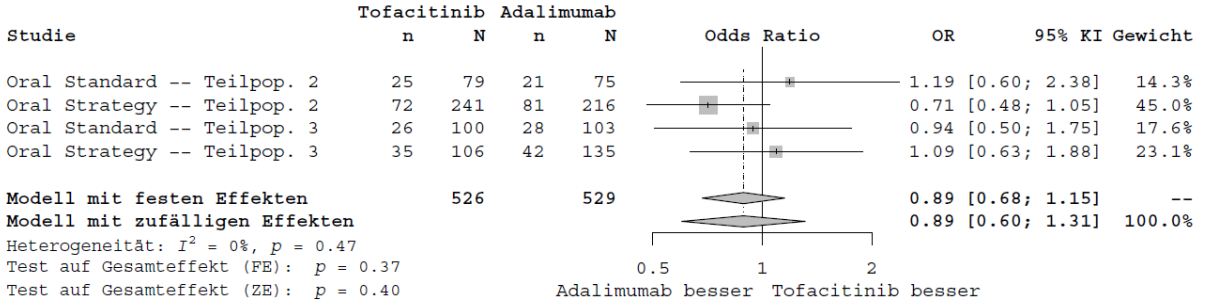


Abbildung 51: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

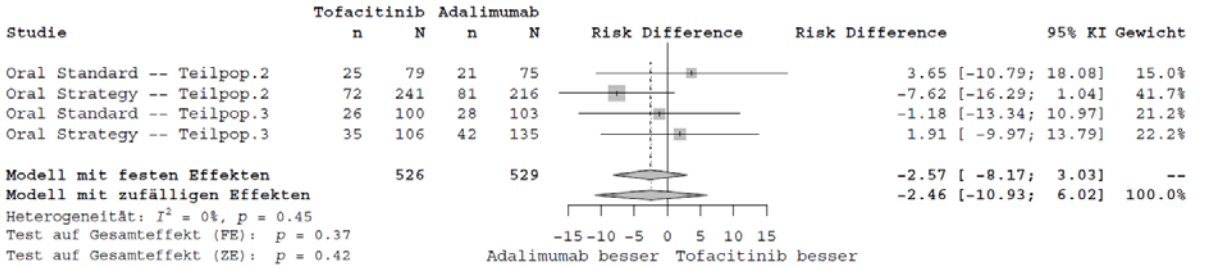


Abbildung 52: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie auch für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

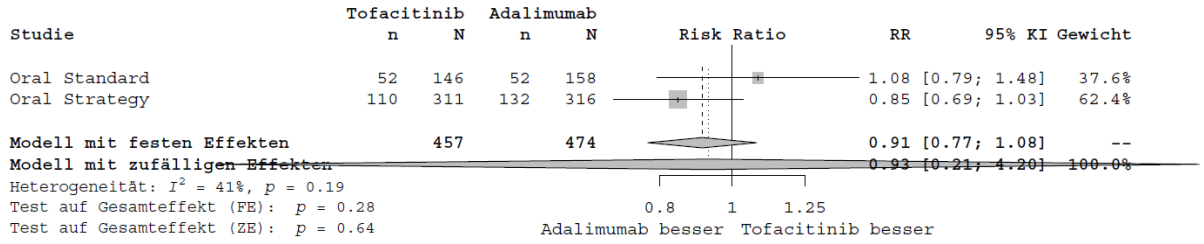


Abbildung 53: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

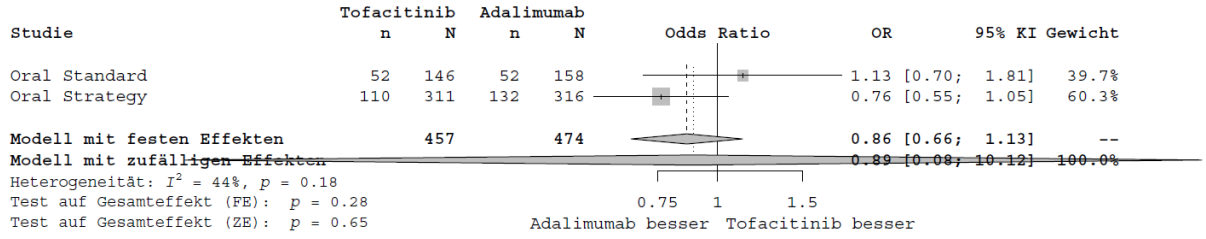


Abbildung 54: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

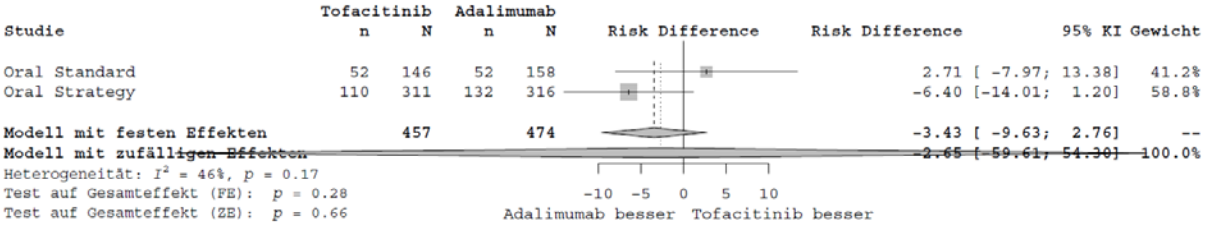


Abbildung 55: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

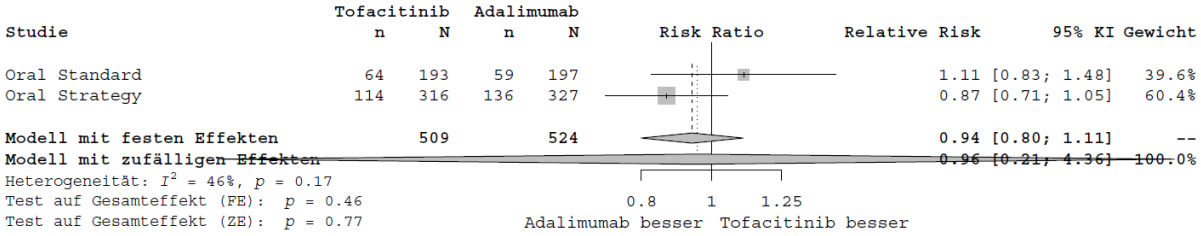


Abbildung 56: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

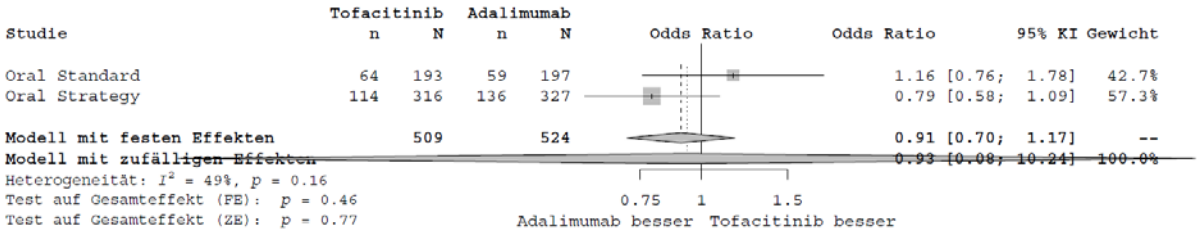


Abbildung 57: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

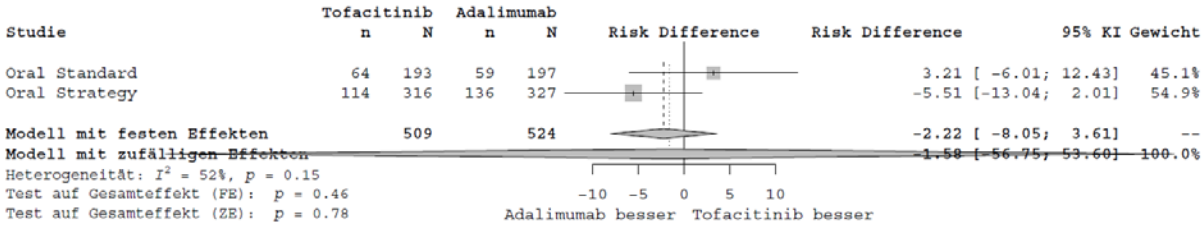


Abbildung 58: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

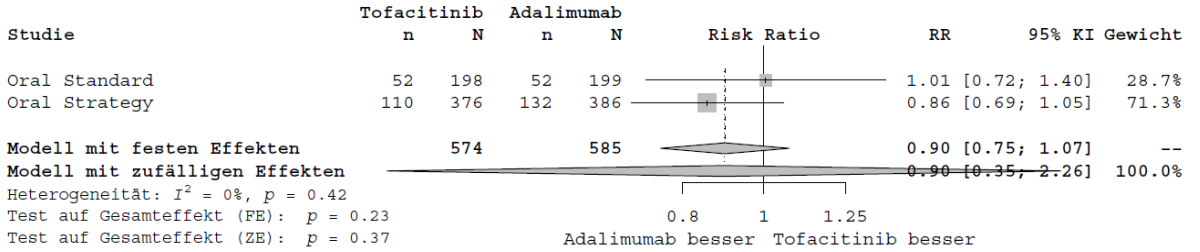


Abbildung 59: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

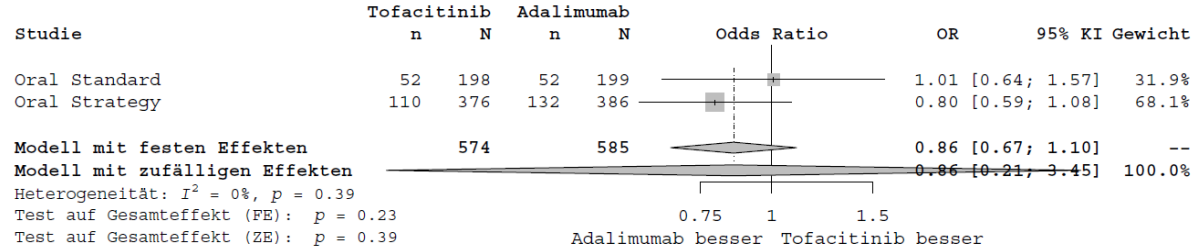


Abbildung 60: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

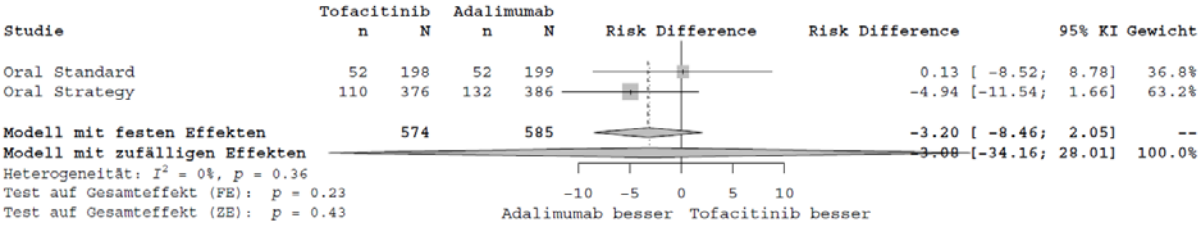


Abbildung 61: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

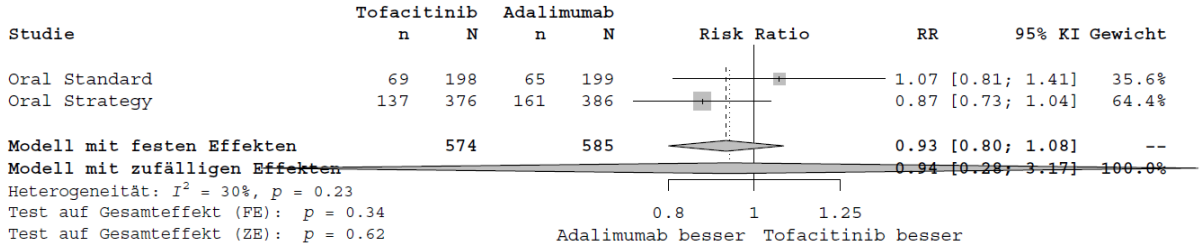


Abbildung 62: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

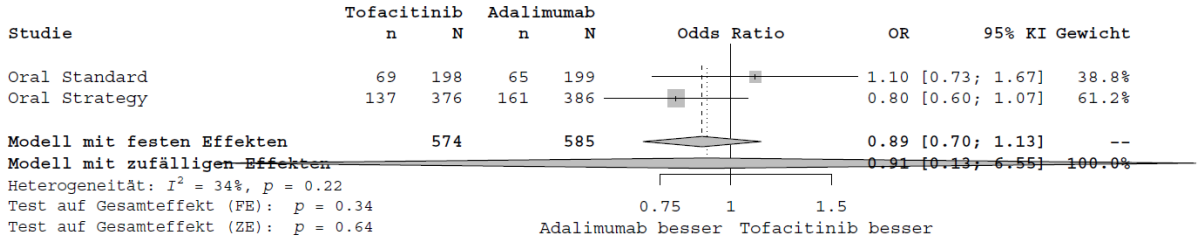


Abbildung 63: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

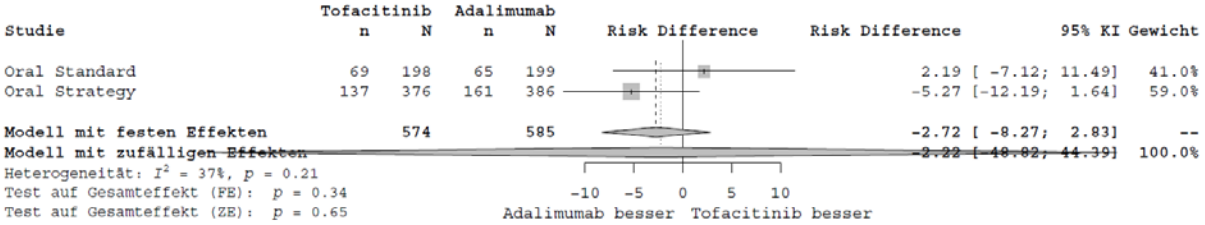


Abbildung 64: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

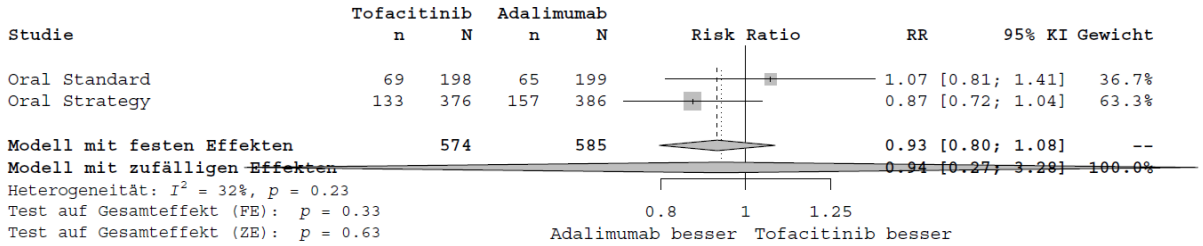


Abbildung 65: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

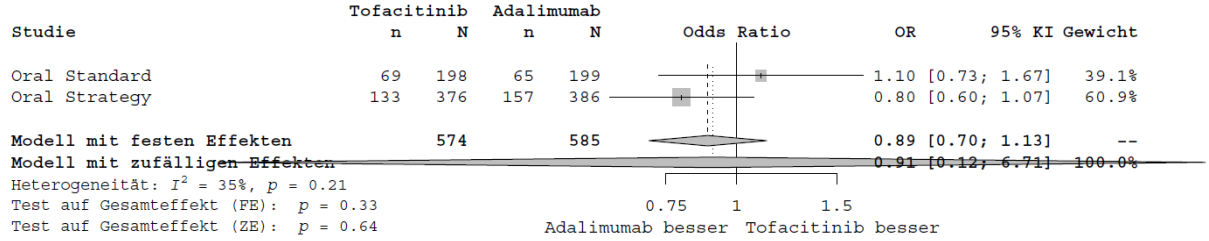


Abbildung 66: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

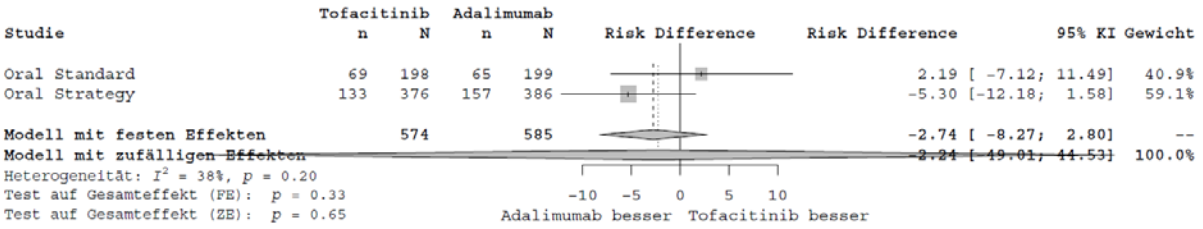


Abbildung 67: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (niedrige Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	88/193 (45,6)	86/197 (43,7)	1,04 [0,84–1,30], p = 0,700 1,08 [0,73–1,61], p = 0,700 1,94% [-7,93%–11,81%], p = 0,700
ORAL STRATEGY	175/376 (46,5)	201/386 (52,1)	0,89 [0,77–1,03], p = 0,128 0,80 [0,60–1,07], p = 0,127 -5,53% [-12,62%–1,56%], p = 0,126
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,94 [0,83–1,06], p = 0,308 I^2 = 25 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	86/146 (58,9)	85/158 (53,8)	1,09 [0,90–1,33], p = 0,370 1,23 [0,78–1,94], p = 0,370 5,11% [-6,03%–16,25%], p = 0,369
ORAL STRATEGY	170/311 (54,7)	193/316 (61,1)	0,89 [0,78–1,02], p = 0,105 0,77 [0,56–1,06], p = 0,104 -6,41% [-14,13%–1,30%], p = 0,103
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,95 [0,85–1,07], p = 0,413 I^2 = 63 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	99/193 (51,3)	94/197 (47,7)	1,08 [0,88–1,31], p = 0,480 1,15 [0,78–1,72], p = 0,480 3,58% [-6,34%–13,50%], p = 0,479
ORAL STRATEGY	175/316 (55,4)	201/327 (61,5)	0,90 [0,79–1,03], p = 0,119 0,78 [0,57–1,07], p = 0,118 -6,09% [-13,70%–1,52%], p = 0,117
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,96 [0,86–1,07], p = 0,430 I^2 = 52 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	86/198 (43,4)	85/199 (42,7)	1,02 [0,81–1,27], p = 0,885 1,03 [0,69–1,53], p = 0,885 0,72% [-9,02%–10,46%], p = 0,885
ORAL STRATEGY	170/376 (45,2)	193/386 (50,0)	0,90 [0,78–1,05], p = 0,187 0,83 [0,62–1,10], p = 0,186 -4,79% [-11,87%–2,30%], p = 0,185
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,94 [0,83–1,06], p = 0,322 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	86/198 (43,4)	85/199 (42,7)	1,02 [0,81–1,27], p = 0,885 1,03 [0,69–1,53], p = 0,885 0,72% [-9,02%–10,46%], p = 0,885
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	114/198 (57,6)	107/199 (53,8)	1,07 [0,90–1,28], p = 0,446 1,17 [0,79–1,73], p = 0,445 3,81% [-5,96%–13,57%], p = 0,445
ORAL STRATEGY	210/376 (55,9)	236/386 (61,1)	0,91 [0,81–1,03], p = 0,139 0,80 [0,60–1,07], p = 0,139 -5,29% [-12,28%–1,70%], p = 0,138
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,96 [0,87–1,06], p = 0,455 I^2 = 53 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	114/198 (57,6)	107/199 (53,8)	1,07 [0,90–1,28], p = 0,446 1,17 [0,79–1,73], p = 0,445 3,81% [-5,96%–13,57%], p = 0,445
ORAL STRATEGY	206/376 (54,8)	231/386 (59,8)	0,92 [0,81–1,04], p = 0,159 0,81 [0,61–1,08], p = 0,158 -5,06% [-12,07%–1,96%], p = 0,158
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,97 [0,87–1,07], p = 0,488 I^2 = 51 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, CRP = C-reaktives Protein, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In der Responderanalyse zum DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 zur Krankheitsaktivität ergab sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Dieses Ergebnis konnte anhand der Sensitivitätsanalysen innerhalb der Einzelstudien bestätigt werden.

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

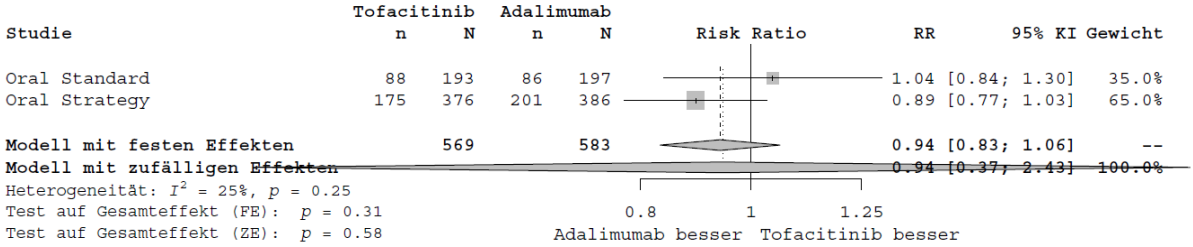


Abbildung 68: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

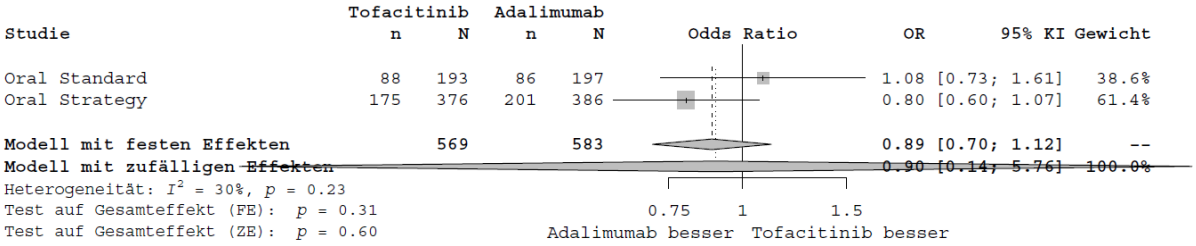


Abbildung 69: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

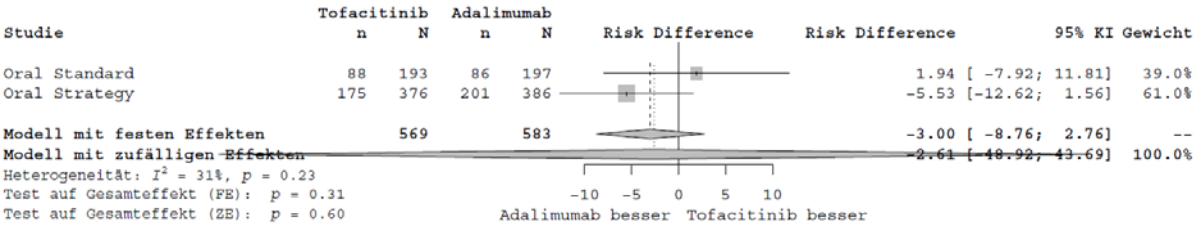


Abbildung 70: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse bei Vorliegen von wahrscheinlich unbedeutender Heterogenität (I^2 = 25 %) zum DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 74 bis Abbildung 88).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

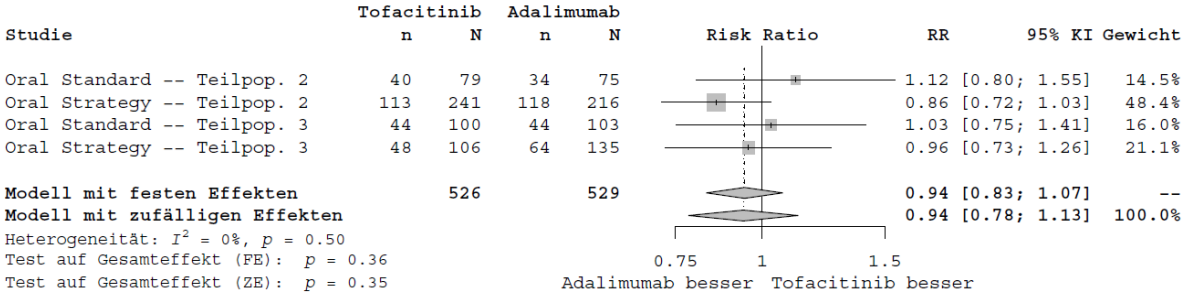


Abbildung 71: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

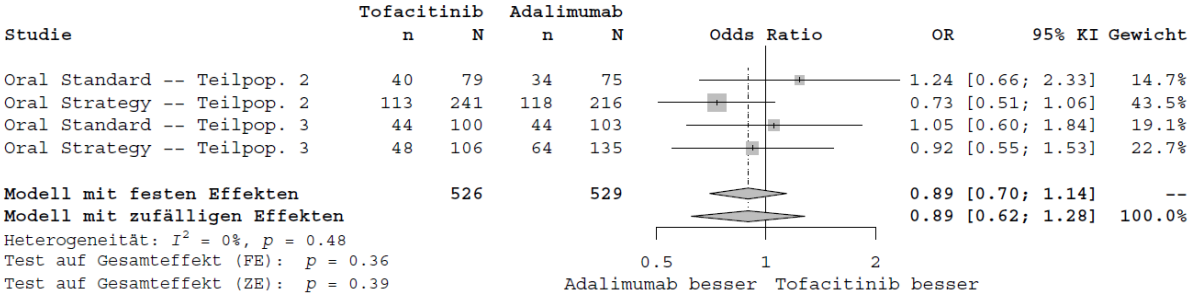


Abbildung 72: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

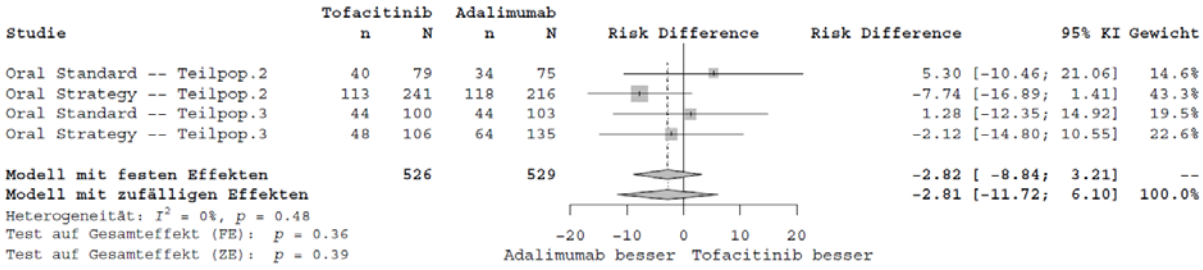


Abbildung 73: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – analog zur Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

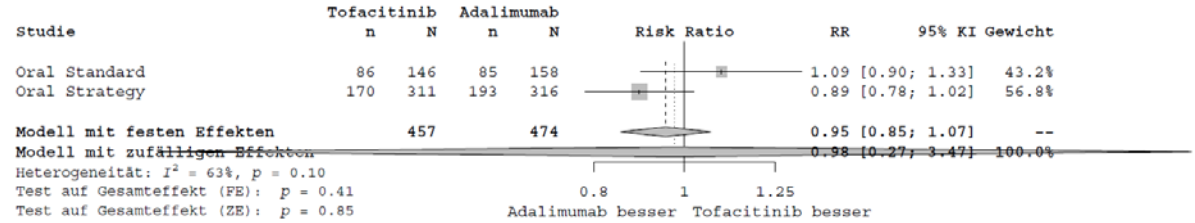


Abbildung 74: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

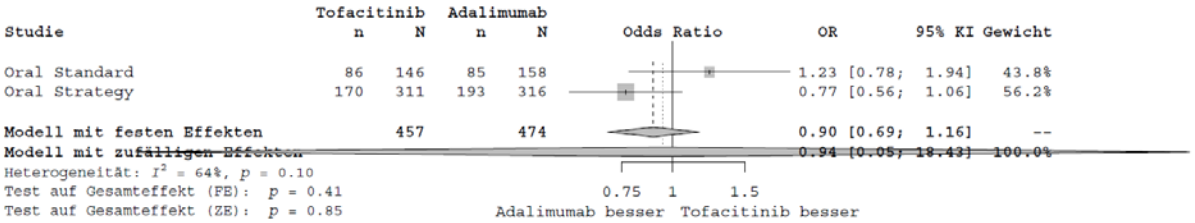


Abbildung 75: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

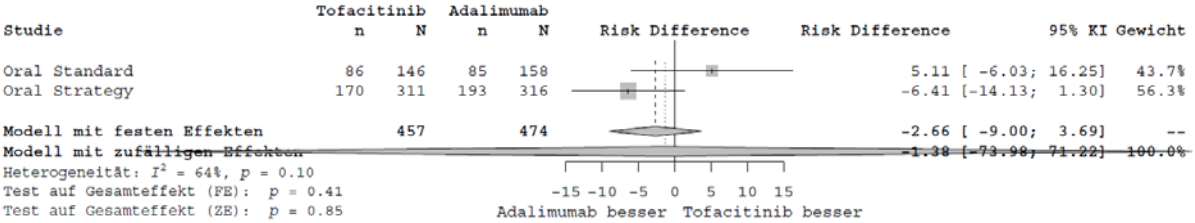


Abbildung 76: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

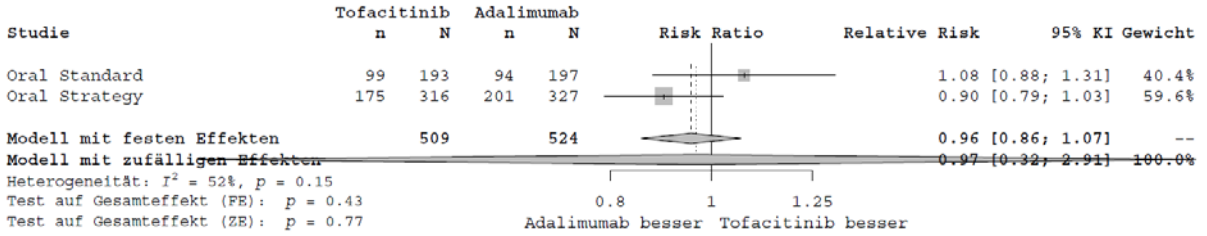


Abbildung 77: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

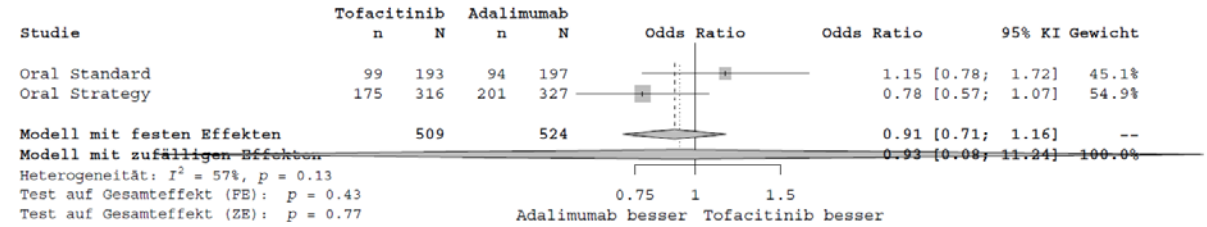


Abbildung 78: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

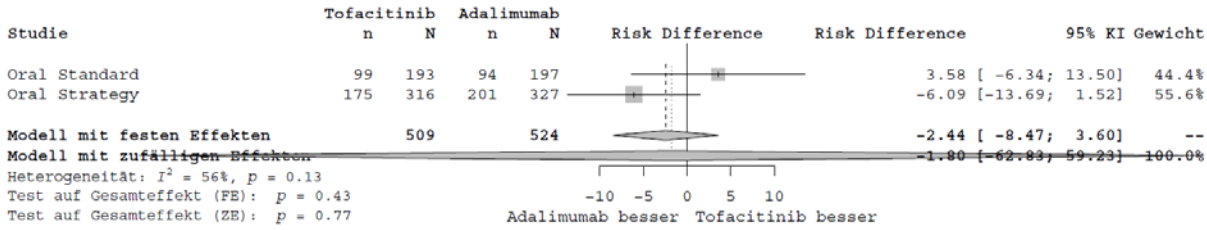


Abbildung 79: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

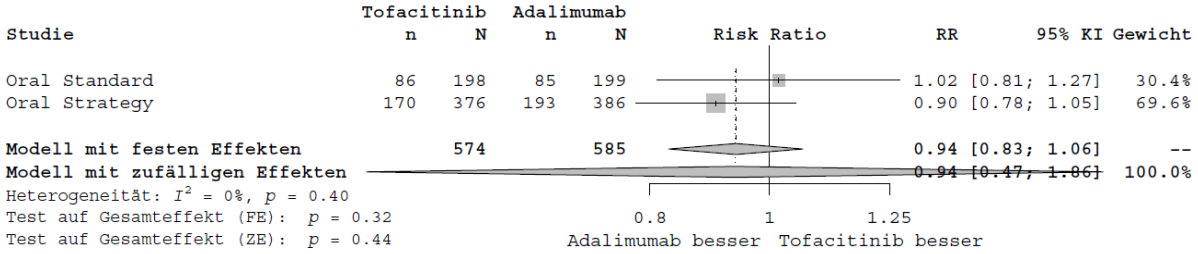


Abbildung 80: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

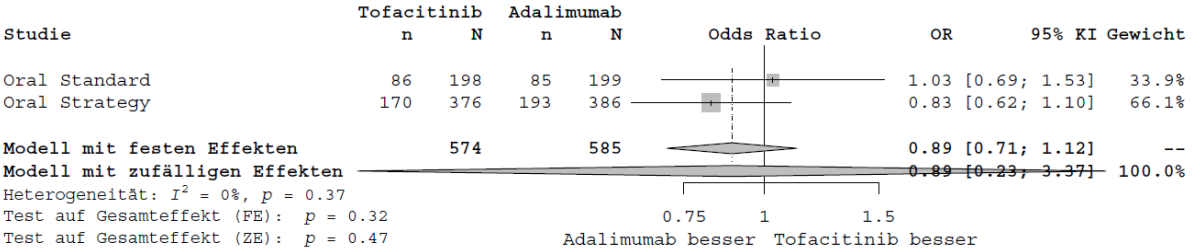


Abbildung 81: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

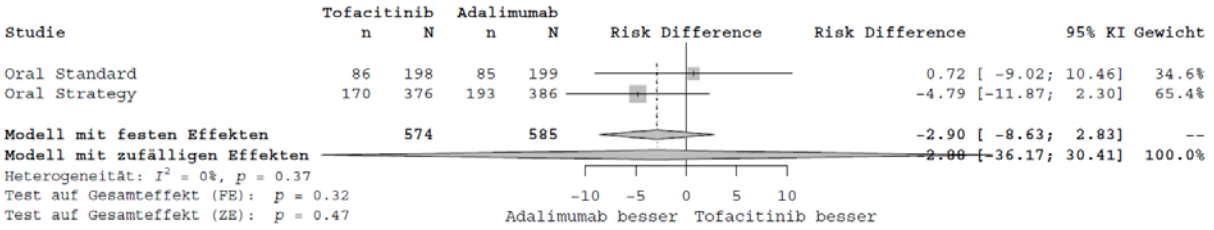


Abbildung 82: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

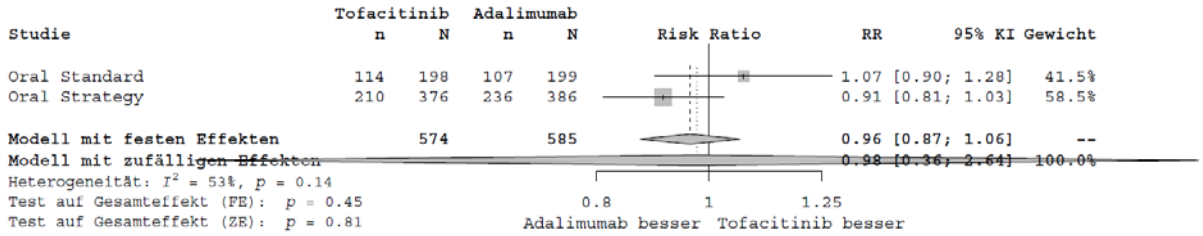


Abbildung 83: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

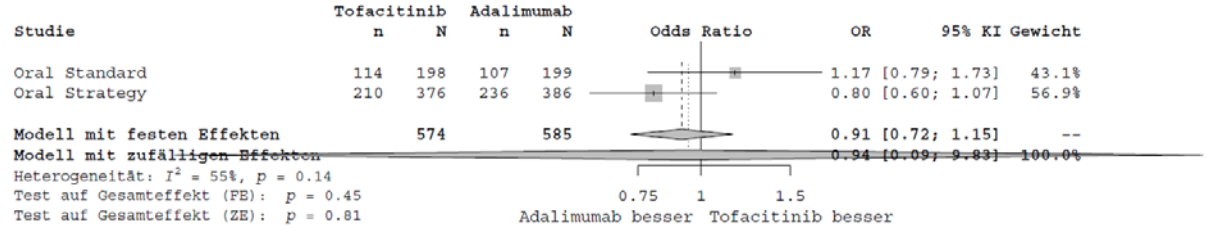


Abbildung 84: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

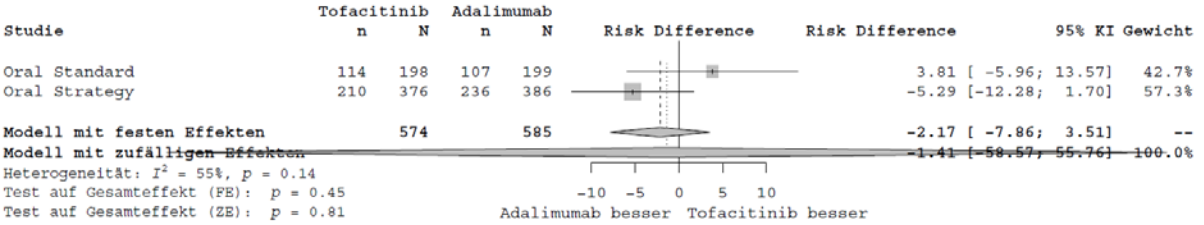


Abbildung 85: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

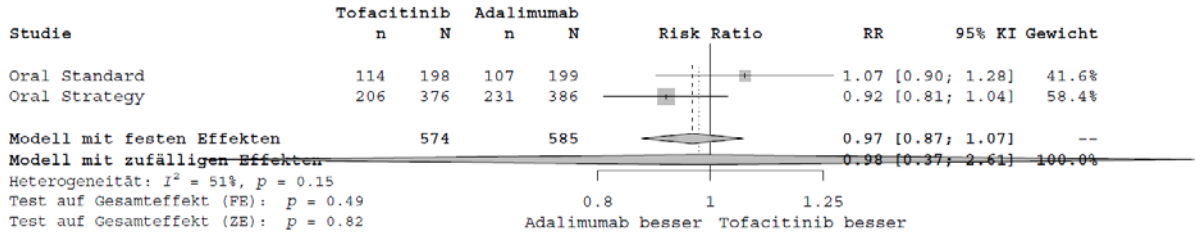


Abbildung 86: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

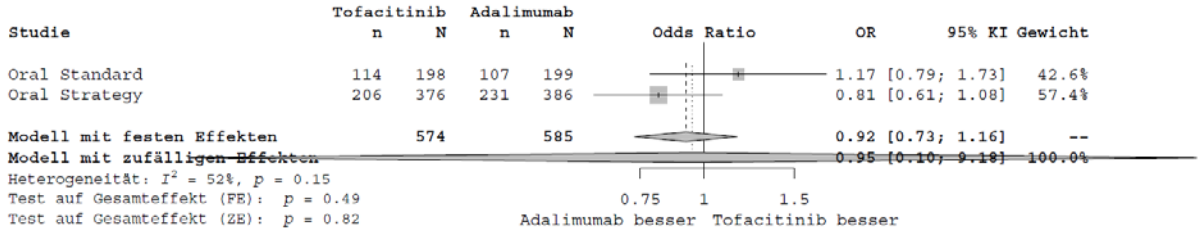


Abbildung 87: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

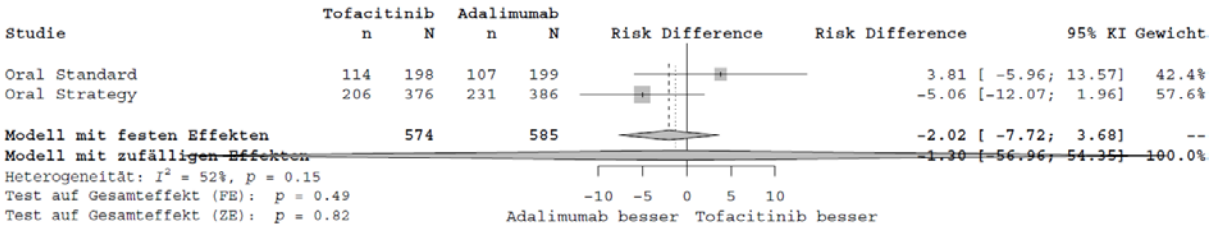


Abbildung 88: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt „EULAR-Response (ESR)“ nach 12 Monaten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „EULAR-Response“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „EULAR-Response“ nach 12 Monaten

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>ORAL STANDARD</td><td>EULAR-Response misst die Veränderung der Krankheitsaktivität im Verlauf. Ein Patient wird in eine der drei Kategorien eingestuft: keine Verbesserung, moderate Verbesserung, guteVerbesserung (jeweils gegenüber Baseline). Die drei Kategorien sind anhand des folgenden Schemas definiert:
<table>
<tr><td rowspan="2">Aktueller DAS28-4 Wert</td><td colspan="3">DAS28-4 Änderung gegenüber Baseline</td></tr>
<tr><td>> 1,2</td><td>> 0,6 und ≤ 1,2</td><td>≤ 0,6</td></tr>
<tr><td>≤ 3,2</td><td>gute Verbesserung</td><td>moderate Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td></tr>
<tr><td>> 3,2 und ≤ 5,1</td><td>moderate Verbesserung</td><td>moderate Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td></tr>
<tr><td>> 5,1</td><td>moderate Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td></tr>
</table>
Der DAS28-4 wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben (siehe. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 und 4.3.1.3.1.2.2). Er wurde mittels zweier verschiedener Operationalisierungen ausgewertet: ESR und CRP, folglich wird auch die EULAR-Response in diesem Abschnitt für beide Varianten dargestellt.
Es werden Responderanalysen zu Monat 12 für „gute Verbesserung“ sowie für „gute oder moderate Verbesserung“ dargestellt. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer.
Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen.
Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben.
Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ESR wurde nur in solchen Zentren erhoben, bei denen die Voraussetzungen für eine direkte Weiterleitung des Testergebnisses an das Zentrallabor gegeben waren, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Daher ist die Zahl der Patienten für die EULAR-Response mittels ESR deutlich niedriger als für die Response mittels CRP bzw. als das eigentliche FAS Kollektiv. Dieser Aspekt führt dazu, dass der Endpunkt EULAR-Response(ESR) im Folgenden als hochverzerrt eingestuft wird und dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des DAS-28-4(ESR) nicht möglich ist.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>ORAL STRATEGY</td><td>EULAR-Response misst die Veränderung der Krankheitsaktivität im Verlauf. Ein Patient wird in eine der drei Kategorien eingestuft: keine Verbesserung, moderate Verbesserung, guteVerbesserung (jeweils gegenüber Baseline). Die drei Kategorien sind anhand des folgenden Schemas definiert:
<table>
<tr><td rowspan="2">Aktueller DAS28-4 Wert</td><td colspan="3">DAS28-4 Änderung gegenüber Baseline</td></tr>
<tr><td>> 1,2</td><td>> 0,6 und ≤ 1,2</td><td>≤ 0,6</td></tr>
<tr><td>≤ 3,2</td><td>gute Verbesserung</td><td>moderate Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td></tr>
<tr><td>> 3,2 und ≤ 5,1</td><td>moderate Verbesserung</td><td>moderate Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td></tr>
<tr><td>> 5,1</td><td>moderate Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td></tr>
</table>
Der DAS28-4 wurde mittels zweier verschiedener Operationalisierungen ausgewertet: ESR und CRP, folglich wird auch die EULAR-Response in diesem Abschnitt für beide Varianten dargestellt.Während die Einzelkomponenten 1., 2. und 4. des DAS28-4 zu Studienbeginn, Woche 6, Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12 erhoben wurden, wurde der ESR-Wert lediglich zu Studienbeginn, Monat 3, Monat 6 und Monat 12 erhoben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 und 4.3.1.3.1.2.2). Der CRP-Wert wurde hingegen zu jedem Studienzeitpunkt gemessen.
Es werden Responderanalysen zu Monat 12 für „gute Verbesserung“ sowie für „gute oder moderate Verbesserung“ dargestellt. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer.
Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen.
Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben.
Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.</td></tr>
</table>

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EULAR-Response“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	unklar (ESR)	ja	ja	hoch (ESR)
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja (CRP)	ja	ja	niedrig (CRP)
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja (ESR/CRP)	ja	ja	niedrig (ESR/CRP)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die kombinierten Endpunkte DAS28-4(ESR) und DAS28-4(CRP) setzen sich aus vier Einzelkomponenten zusammen, die bezüglich des Verzerrungspotenzials einheitlich eingestuft werden können. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung des Endpunkts folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig.

In der Studie ORAL STANDARD wurde der ESR nur in solchen Zentren erhoben, bei denen die Voraussetzungen für eine direkte Weiterleitung des Testergebnisses an das Zentrallabor gegeben waren, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Es wird eingeschätzt, dass der hohe Anteil von Patienten, für die keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vorliegen dazu führt, dass eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht mehr gegeben ist und dadurch eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des DAS28-4(ESR) nicht möglich ist. In der Studie ORAL STRATEGY erfolgte die ESR-Messung in jedem Studienzentrum, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Das ITT-Prinzip hinsichtlich des DAS28-4(CRP) wurde in beiden Studien adäquat umgesetzt.

Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

In Bezug auf den Endpunkt EULAR-Response ergibt sich keine abweichende Einschätzung des Verzerrungspotenzials im Vergleich zu denen des DAS28-4(ESR) und DAS28-4(CRP). Folglich wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studie ORAL STANDARD mittels ESR als „hoch“ bzw. CRP als „niedrig“ und für die Studie ORAL

STRATEGY sowohl für den ESR als auch für den CRP als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EULAR-Response“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „EULAR-Response (ESR)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Morbidität			
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten (NRI)			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	35/174 (20,1)	50/176 (28,4)	0,71 [0,49–1,03], p = 0,073 0,63 [0,39–1,04], p = 0,072 -8,29% [-17,23%–0,64%], p = 0,069
ORAL STRATEGY	100/376 (26,6)	126/386 (32,6)	0,81 [0,65–1,02], p = 0,069 0,75 [0,55–1,02], p = 0,068 -6,05% [-12,51%–0,42%], p = 0,067
Meta-Analyse auf Basis des RR			**0,78 [0,65–0,95], p = 0,012** **I^2 = 0 %**
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	120/174 (69,0)	117/176 (66,5)	1,04 [0,90–1,20], p = 0,619 1,12 [0,72–1,75], p = 0,619 2,49% [-7,30%–12,28%], p = 0,619
ORAL STRATEGY	289/376 (76,9)	291/386 (75,4)	1,02 [0,94–1,10], p = 0,633 1,08 [0,78–1,51], p = 0,634 1,47% [-4,58%–7,53%], p = 0,633
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,96–1,10], p = 0,497 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten – keine Imputation			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	35/132 (26,5)	48/137 (35,0)	0,76 [0,53–1,09], p = 0,134 0,67 [0,40–1,13], p = 0,131 -8,52% [-19,50%–2,46%], p = 0,128
ORAL STRATEGY	94/301 (31,2)	118/307 (38,4)	0,81 [0,65–1,01], p = 0,064 0,73 [0,52–1,02], p = 0,063 -7,21% [-14,76%–0,34%], p = 0,061
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,80 [0,66–0,96], p = 0,018 I^2 = 0 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	118/132 (89,4)	115/137 (83,9)	1,06 [0,97–1,17], p = 0,189 1,61 [0,79–3,30], p = 0,192 5,45% [-2,63%–13,54%], p = 0,186
ORAL STRATEGY	278/301 (92,4)	276/307 (89,9)	1,03 [0,98–1,08], p = 0,287 1,36 [0,77–2,39], p = 0,289 2,46% [-2,06%–6,97%], p = 0,286
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,04 [0,99–1,09], p = 0,099 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten – LOCF			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	42/174 (24,1)	55/176 (31,3)	0,77 [0,55–1,09], p = 0,140 0,70 [0,44–1,12], p = 0,138 -7,11% [-16,46%–2,23%], p = 0,136
ORAL STRATEGY	100/313 (31,9)	126/322 (39,1)	0,82 [0,66–1,01], p = 0,060 0,73 [0,53–1,01], p = 0,059 -7,18% [-14,60%–0,24%], p = 0,058
Meta-Analyse auf Basis des RR			**0,80 [0,67–0,96], p = 0,017** **I^2 = 0 %**
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	141/174 (81,0)	138/176 (78,4)	1,03 [0,93–1,15], p = 0,542 1,18 [0,70–1,98], p = 0,542 2,63% [-5,79%–11,04%], p = 0,541
ORAL STRATEGY	289/313 (92,3)	291/322 (90,4)	1,02 [0,97–1,07], p = 0,380 1,28 [0,73–2,24], p = 0,381 1,96% [-2,41%–6,33%], p = 0,379
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,03 [0,98–1,08], p = 0,295 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	35/198 (17,7)	48/199 (24,1)	0,73 [0,50–1,08], p = 0,117 0,68 [0,41–1,10], p = 0,116 -6,44% [-14,42%–1,53%], p = 0,113
ORAL STRATEGY	94/376 (25,0)	118/386 (30,6)	0,82 [0,65–1,03], p = 0,088 0,76 [0,55–1,04], p = 0,087 -5,57% [-11,92%–0,78%], p = 0,085
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,79 [0,65–0,97], p = 0,022 I^2 = 0 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	118/198 (59,6)	115/199 (57,8)	1,03 [0,87–1,22], p = 0,715 1,08 [0,72–1,61], p = 0,715 1,81% [-7,88%–11,49%], p = 0,715
ORAL STRATEGY	278/376 (73,9)	276/386 (71,5)	1,03 [0,95–1,13], p = 0,451 1,13 [0,82–1,56], p = 0,451 2,43% [-3,89%–8,76%], p = 0,451
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,03 [0,96–1,12], p = 0,414 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	35/179 (19,6)	48/178 (27,0)	0,73 [0,49–1,06], p = 0,100 0,66 [0,40–1,08], p = 0,099 -7,41% [-16,15%–1,32%], p = 0,096
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	118/179 (65,9)	115/178 (64,6)	1,02 [0,88–1,19], p = 0,794 1,06 [0,69–1,64], p = 0,794 1,32% [-8,56%–11,19%], p = 0,794
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	58/198 (29,3)	70/199 (35,2)	0,83 [0,62–1,11], p = 0,212 0,76 [0,50–1,16], p = 0,210 -5,88% [-15,06%–3,29%], p = 0,209
ORAL STRATEGY	123/376 (32,7)	148/386 (38,3)	0,85 [0,70–1,03], p = 0,106 0,78 [0,58–1,05], p = 0,105 -5,63% [-12,41%–1,15%], p = 0,104
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,85 [0,72–0,99], p = 0,041 I^2 = 0 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	173/198 (87,4)	167/199 (83,9)	1,04 [0,96–1,13], p = 0,327 1,33 [0,75–2,33], p = 0,327 3,45% [-3,43%–10,34%], p = 0,326
ORAL STRATEGY	345/376 (91,8)	347/386 (89,9)	1,02 [0,98–1,07], p = 0,374 1,25 [0,76–2,05], p = 0,375 1,86% [-2,24%–5,95%], p = 0,374
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,03 [0,99–1,07], p = 0,189 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	53/198 (26,8)	64/199 (32,2)	0,83 [0,61–1,13], p = 0,240 0,77 [0,50–1,19], p = 0,239 -5,39% [-14,35%–3,56%], p = 0,238
ORAL STRATEGY	117/376 (31,1)	143/386 (37,1)	0,84 [0,69–1,02], p = 0,086 0,77 [0,57–1,04], p = 0,085 -5,93% [-12,65%–0,79%], p = 0,084
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,84 [0,71–0,99], p = 0,037 I^2 = 0 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	173/198 (87,4)	167/199 (83,9)	1,04 [0,96–1,13], p = 0,327 1,33 [0,75–2,33], p = 0,327 3,45% [-3,43%–10,34%], p = 0,326
ORAL STRATEGY	345/376 (91,8)	347/386 (89,9)	1,02 [0,98–1,07], p = 0,374 1,25 [0,76–2,05], p = 0,375 1,86% [-2,24%–5,95%], p = 0,374
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,03 [0,99–1,07], p = 0,189 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten – lineare Interpolation			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	42/147 (28,6)	57/158 (36,1)	0,79 [0,57–1,10], p = 0,165 0,71 [0,44–1,15], p = 0,163 -7,50% [-17,96%–2,96%], p = 0,160
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	133/147 (90,5)	135/158 (85,4)	1,06 [0,97–1,15], p = 0,177 1,62 [0,80–3,28], p = 0,181 5,03% [-2,23%–12,30%], p = 0,174
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Für den Endpunkt „EULAR-Response – Gute Verbesserung“ bzw. „EULAR-Response – Gute oder moderate Verbesserung“, bestimmt mittels ESR-Wert, zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalysen konnte in keiner der Einzelstudien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitininb+MTX und Adalimumab+MTX festgestellt werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

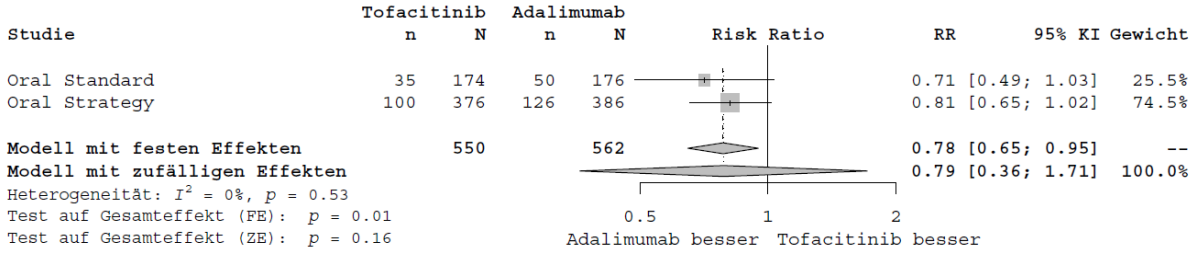


Abbildung 89: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

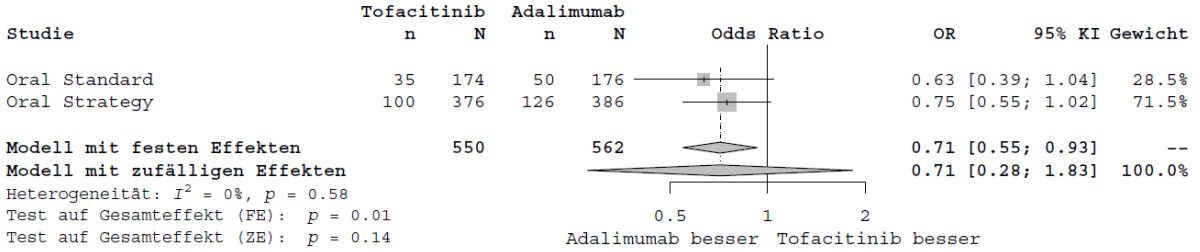


Abbildung 90: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

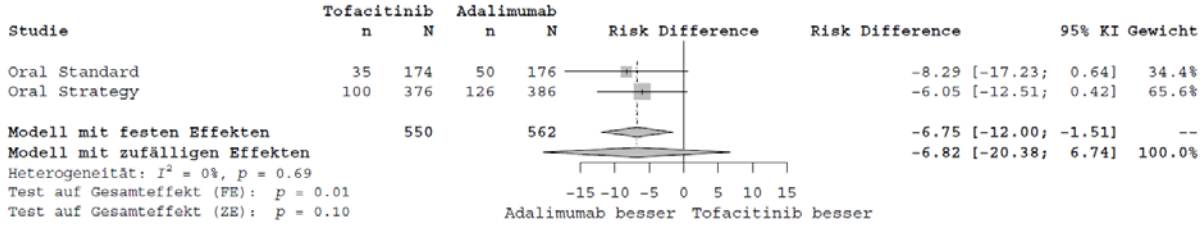


Abbildung 91: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

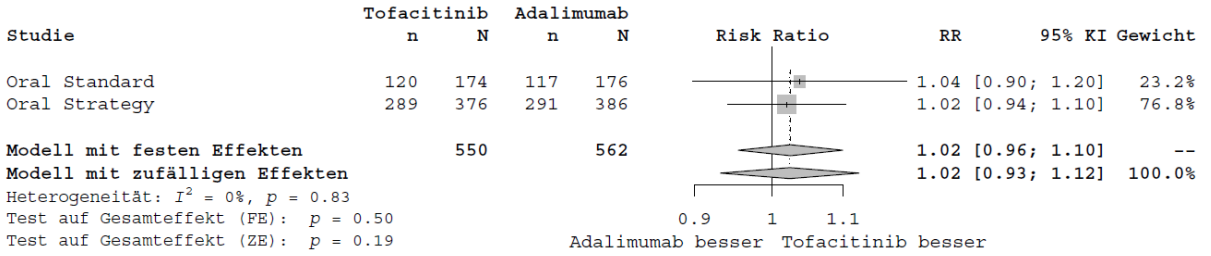


Abbildung 92: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

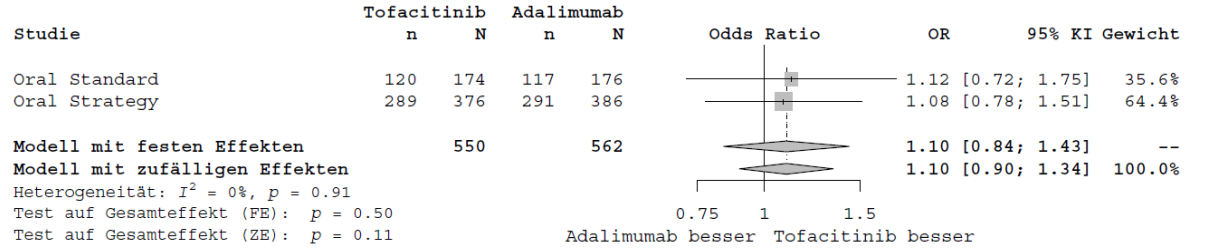


Abbildung 93: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

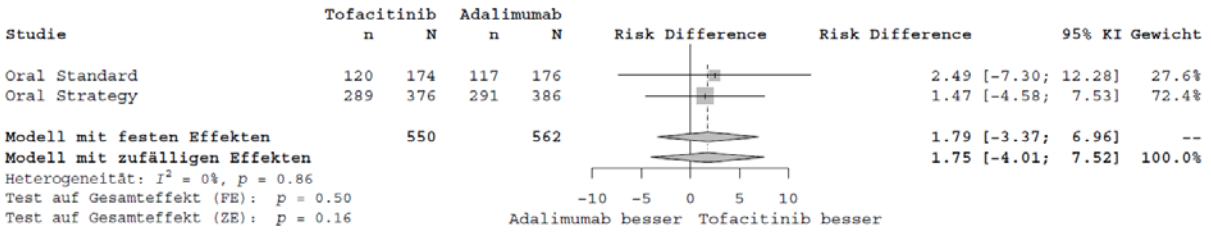


Abbildung 94: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Hinsichtlich des Endpunkts „EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“ ergab sich bei Zusammenfassung der beiden Studien im Rahmen der Meta-Analyse (I^2 = 0 %) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab+MTX (RR = 0,78; 95 %-KI [0,65–0,95], p = 0,012). Auf Ebene der jeweiligen Einzelstudie (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) zeigte sich zwar ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Adalimumab+MTX, welcher allerdings insgesamt jeweils keine statistische Signifikanz aufwies.

Für den Endpunkt „EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“ konnte trotz des numerischen Vorteils unter der Behandlung mit Tofacitinib+MTX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen innerhalb einer Einzelstudie sowie auch in der meta-analytischen Zusammenfassung beobachtet werden. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 101 bis Abbildung 130).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

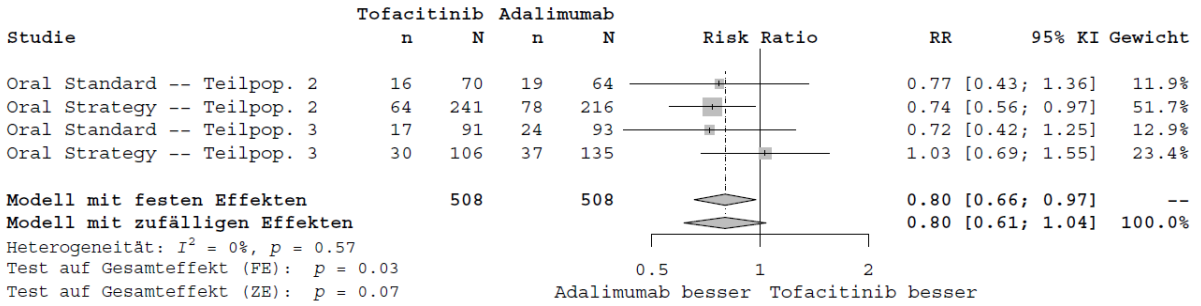


Abbildung 95: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

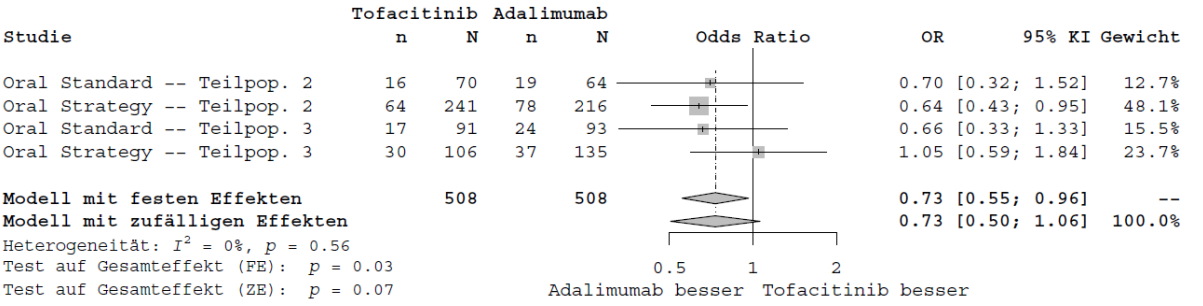


Abbildung 96: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

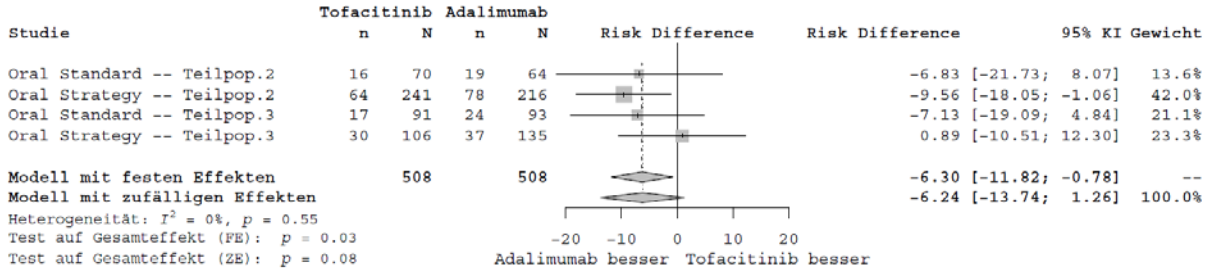


Abbildung 97: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

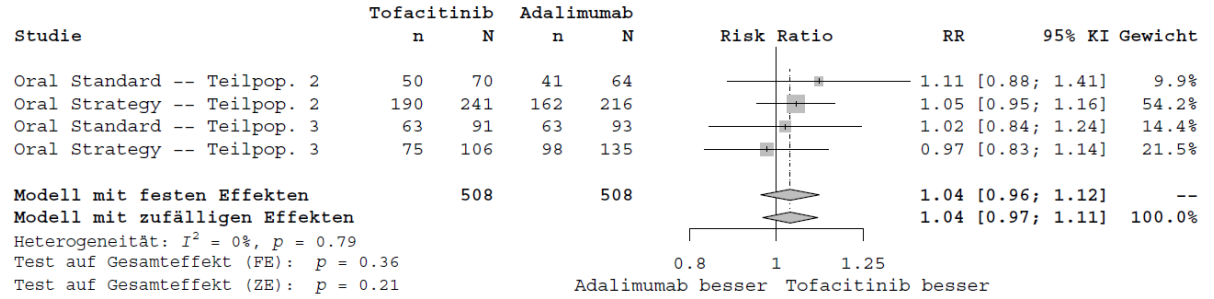


Abbildung 98: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

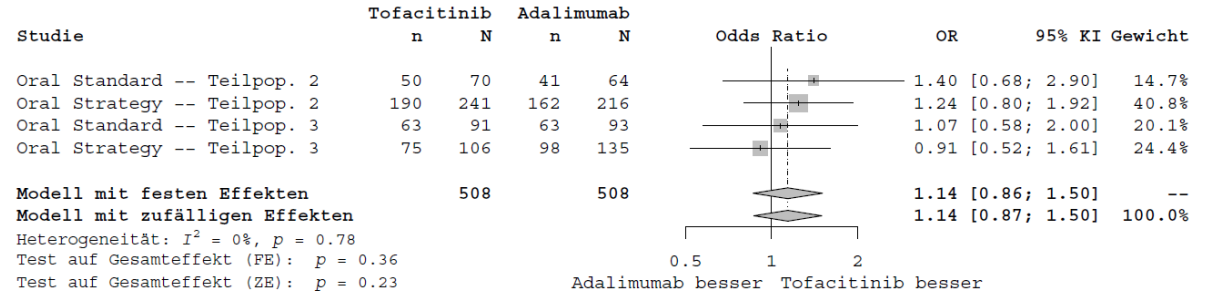


Abbildung 99: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

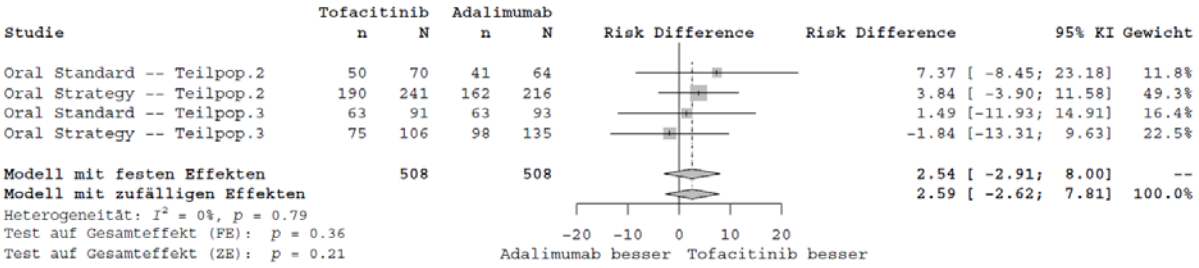


Abbildung 100: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich sowohl für die EULAR-Response (ESR) („Gute Verbesserung“) als auch für die EULAR-Response (ESR) („Gute oder moderate Verbesserung“) kein abweichendes Ergebnis im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

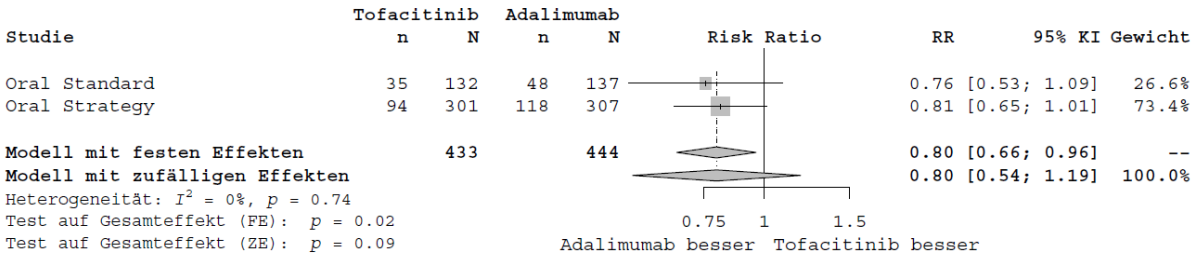


Abbildung 101: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

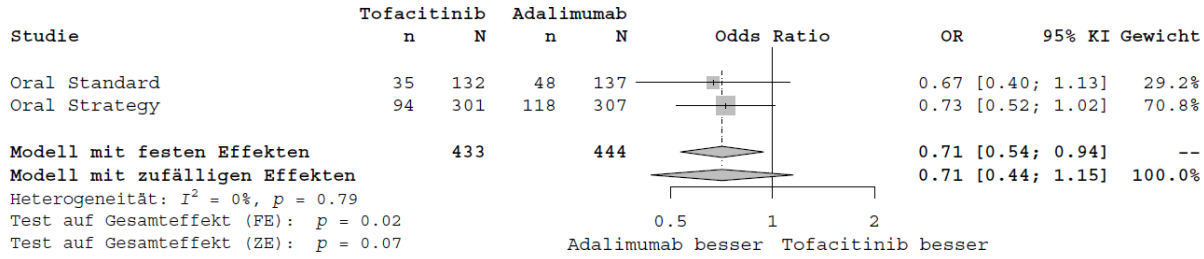


Abbildung 102: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

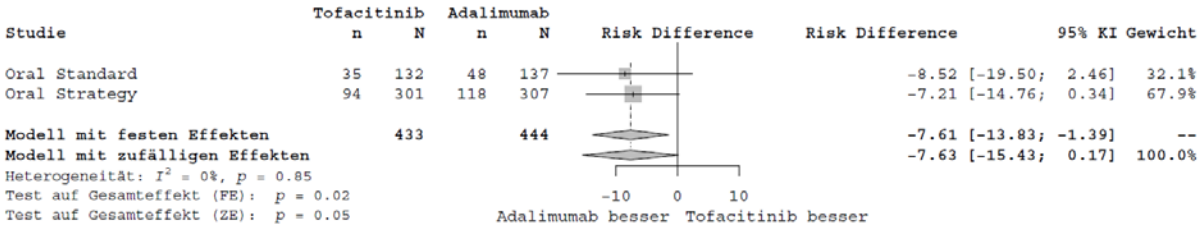


Abbildung 103: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

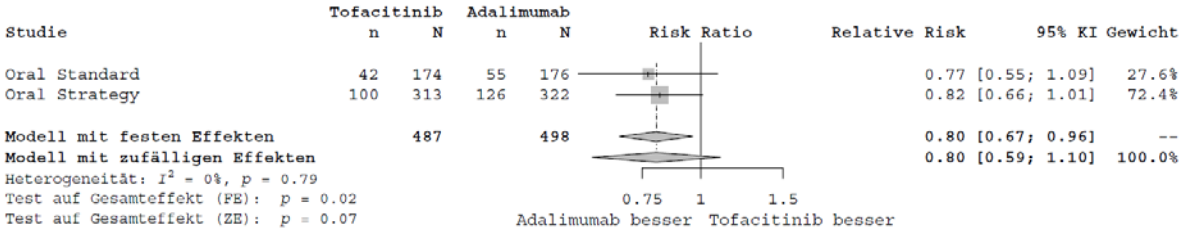


Abbildung 104: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

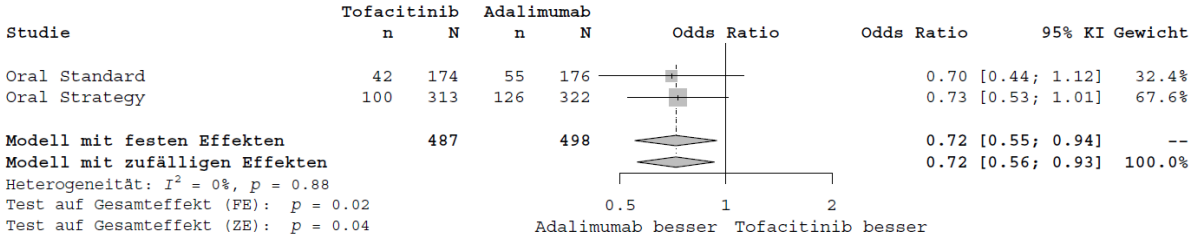


Abbildung 105: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

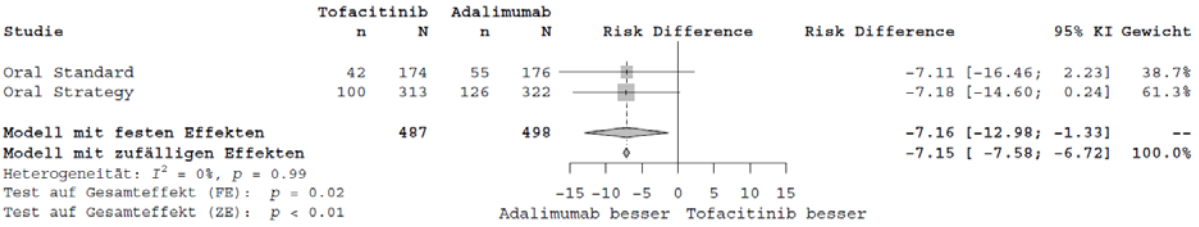


Abbildung 106: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

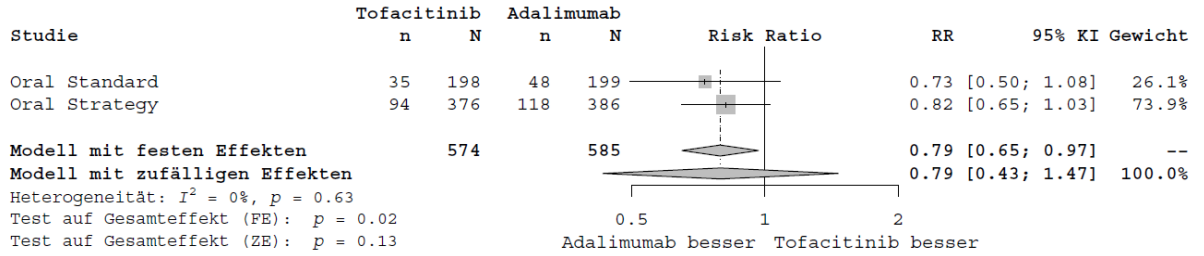


Abbildung 107: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

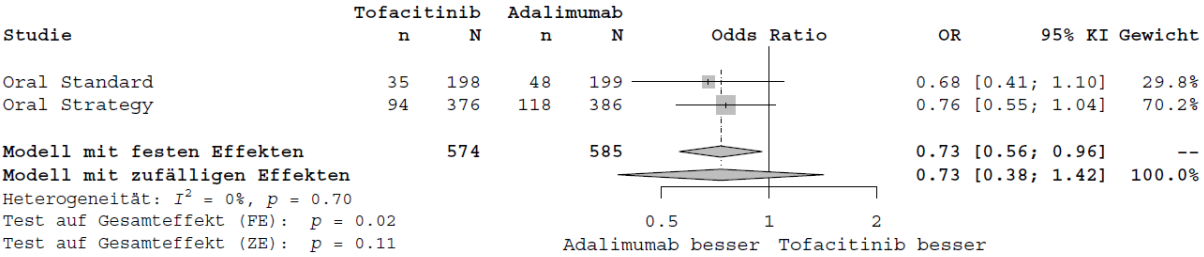


Abbildung 108: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

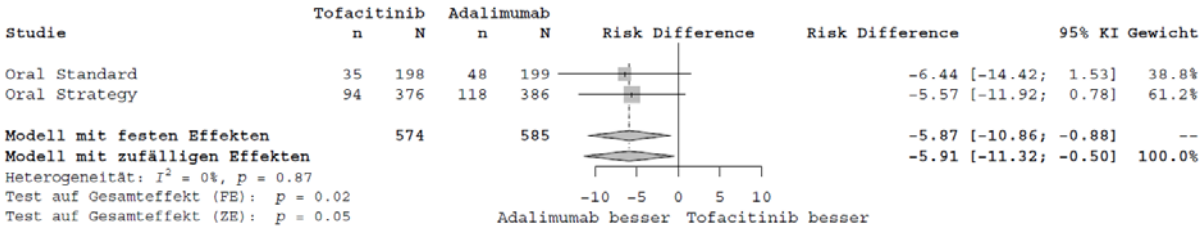


Abbildung 109: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

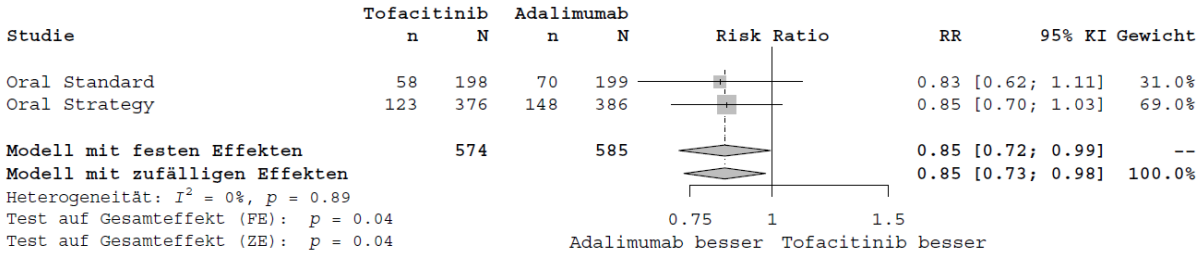


Abbildung 110: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

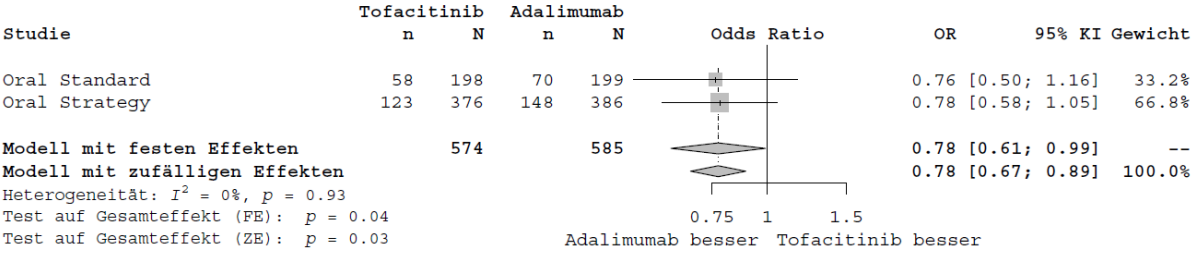


Abbildung 111: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

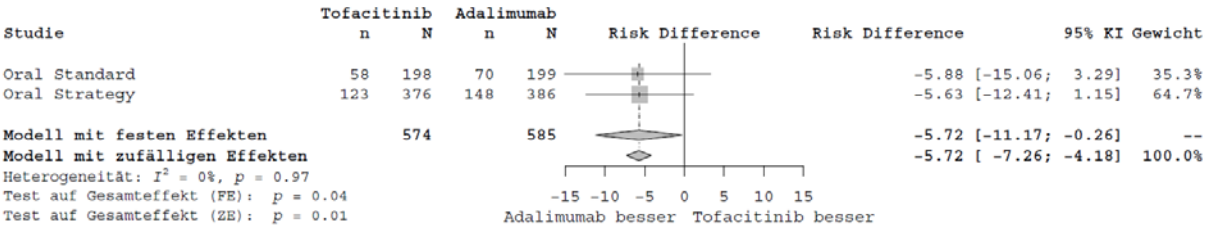


Abbildung 112: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

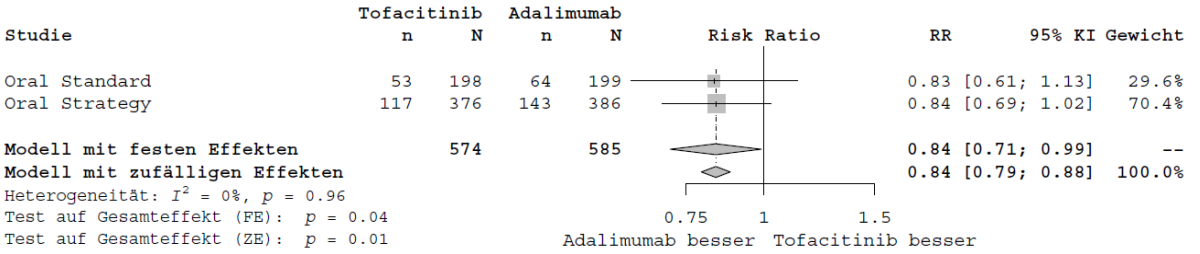


Abbildung 113: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

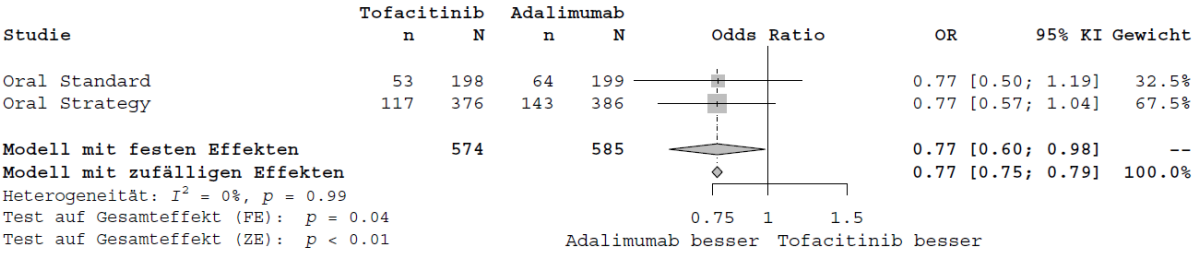


Abbildung 114: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

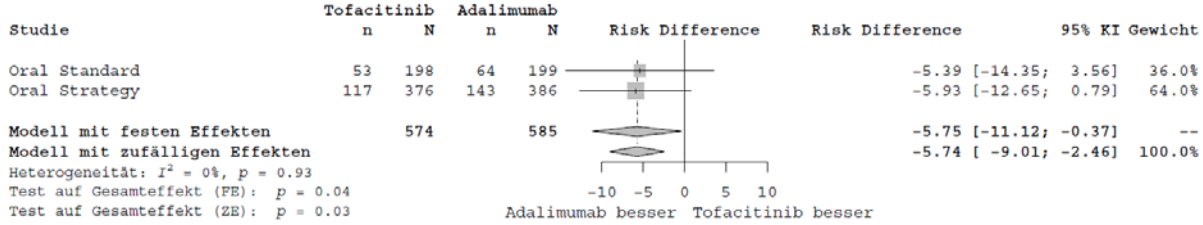


Abbildung 115: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

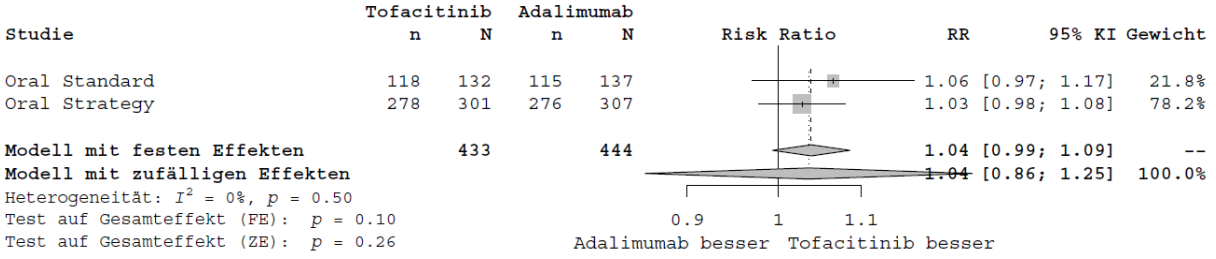


Abbildung 116: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

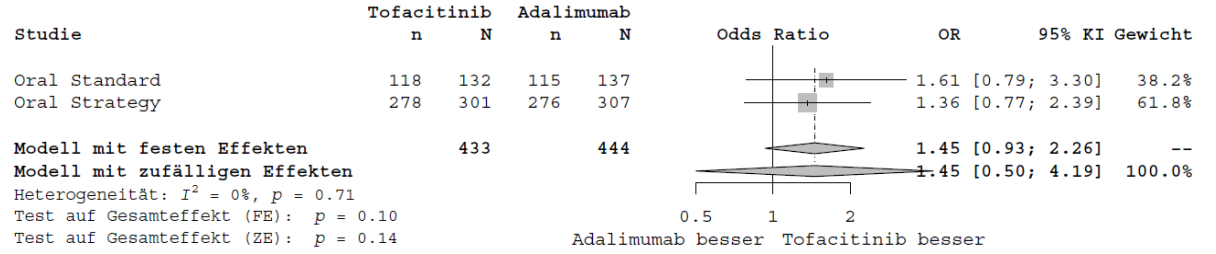


Abbildung 117: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

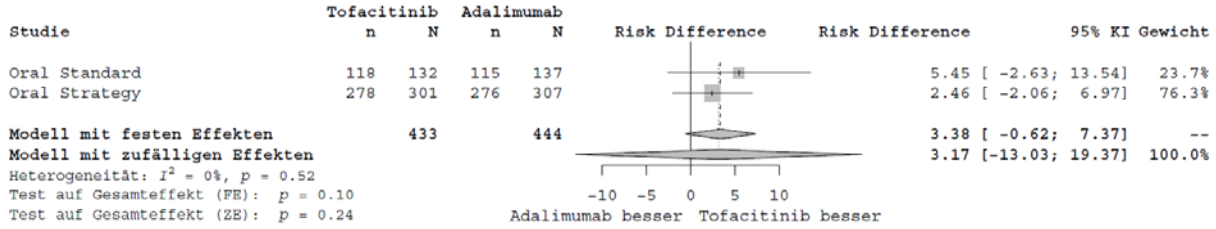


Abbildung 118: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

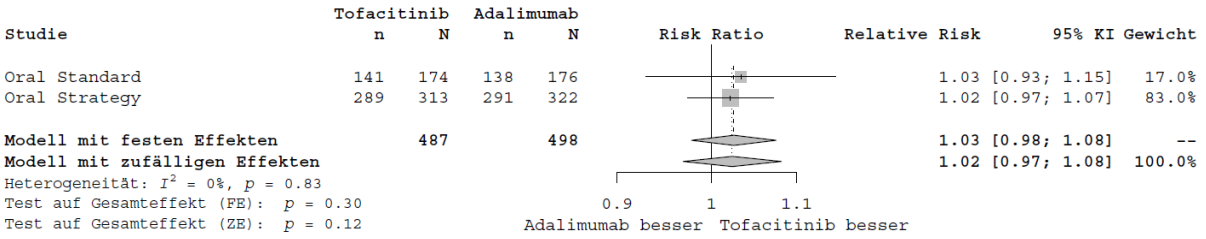


Abbildung 119: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

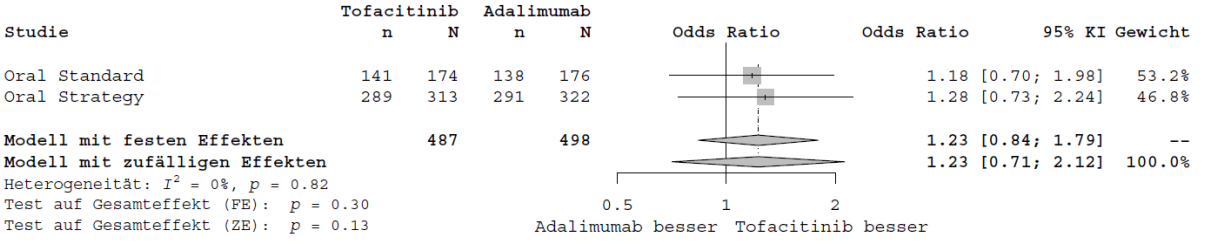


Abbildung 120: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

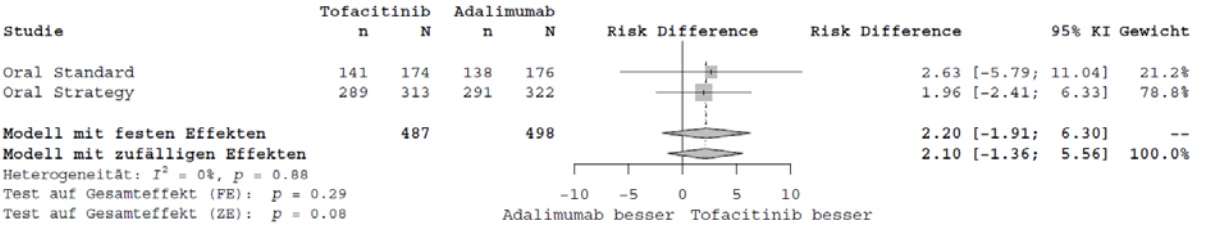


Abbildung 121: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

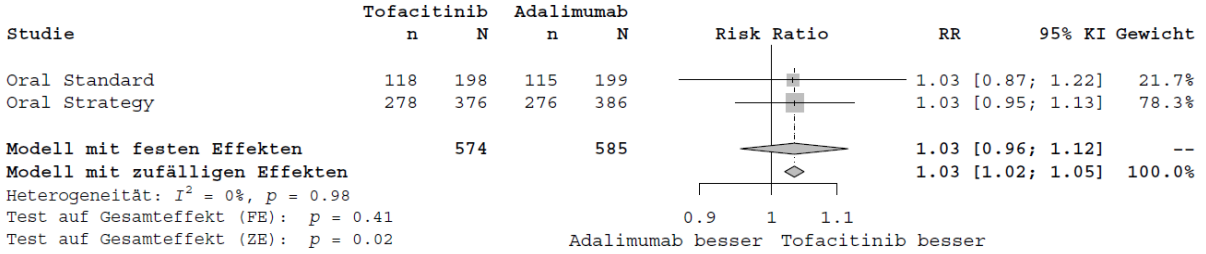


Abbildung 122: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

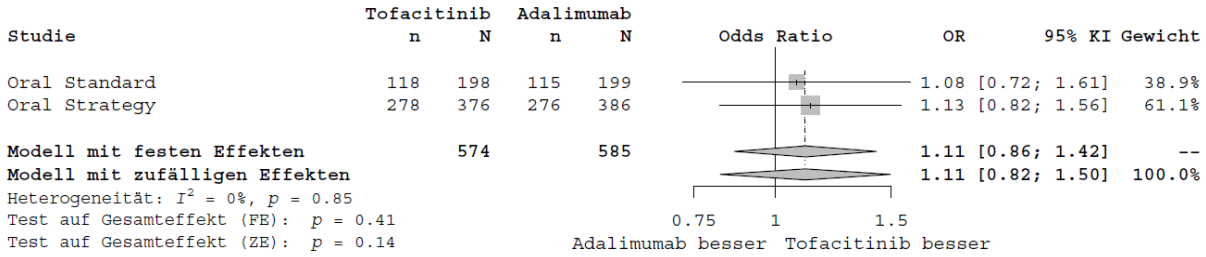


Abbildung 123: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

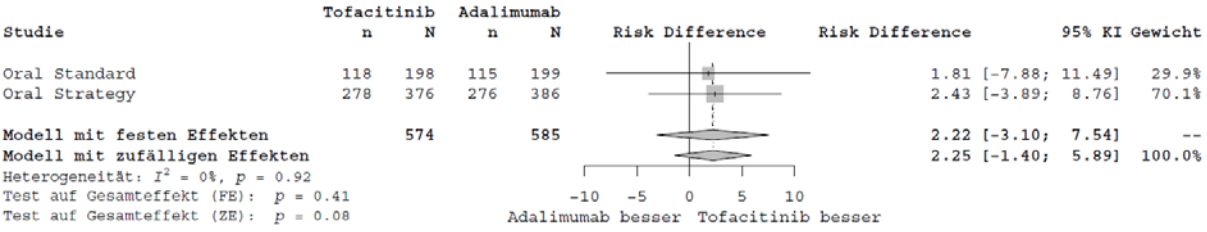


Abbildung 124: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

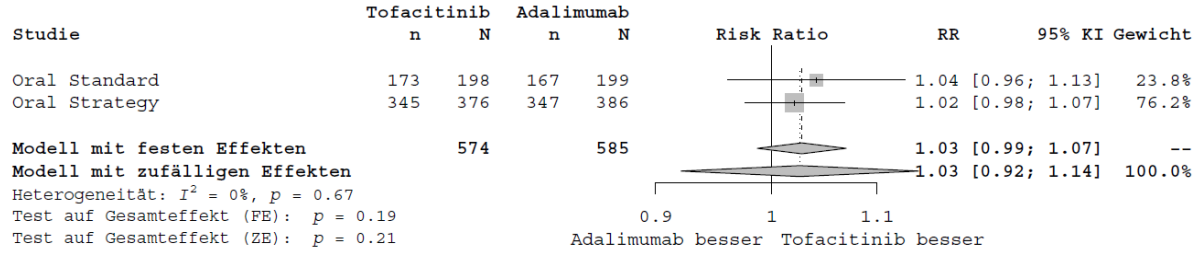


Abbildung 125: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

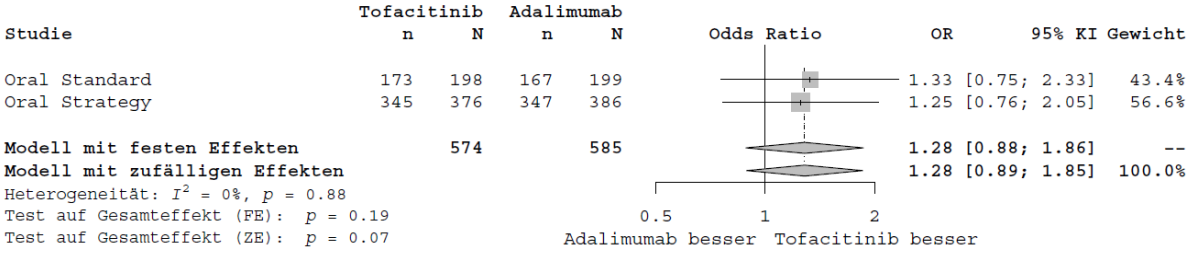


Abbildung 126: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

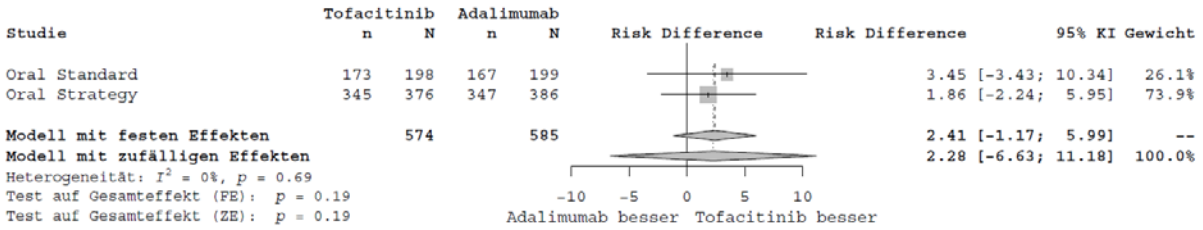


Abbildung 127: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

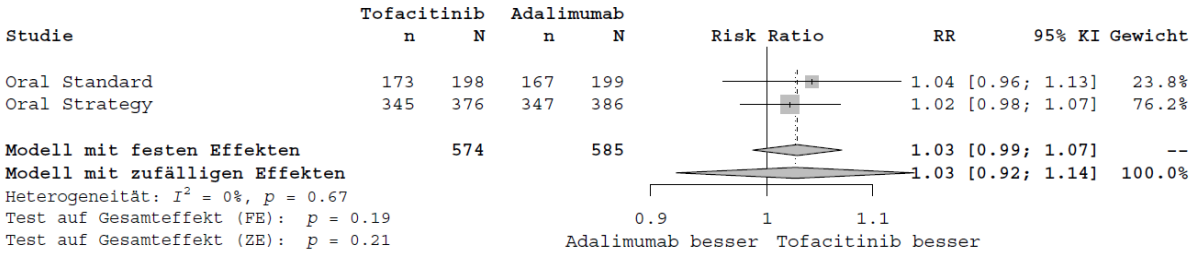


Abbildung 128: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

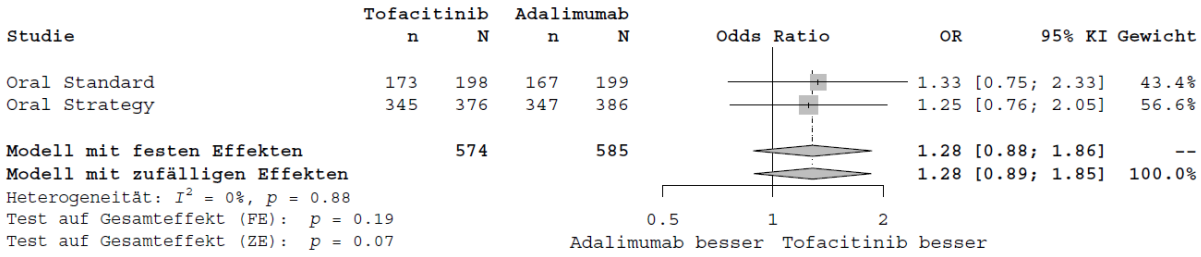


Abbildung 129: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

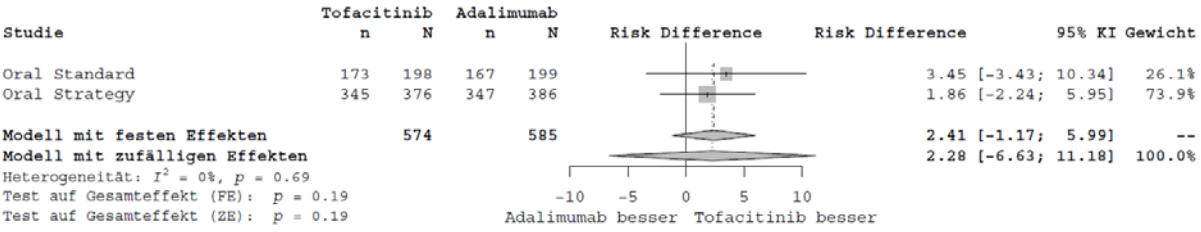


Abbildung 130: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „EULAR-Response (CRP)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Morbidität			
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	85/192 (44,3)	82/197 (41,6)	1,06 [0,85–1,34], p = 0,598 1,11 [0,75–1,66], p = 0,598 2,65% [-7,19%–12,48%], p = 0,598
ORAL STRATEGY	171/376 (45,5)	198/386 (51,3)	0,89 [0,77–1,03], p = 0,109 0,79 [0,60–1,05], p = 0,108 -5,82% [-12,90%–1,27%], p = 0,108
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,94 [0,83–1,06], p = 0,315 I^2 = 42 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	131/192 (68,2)	143/197 (72,6)	0,94 [0,83–1,07], p = 0,347 0,81 [0,52–1,25], p = 0,347 -4,36% [-13,42%–4,71%], p = 0,346
ORAL STRATEGY	297/376 (79,0)	299/386 (77,5)	1,02 [0,95–1,10], p = 0,609 1,09 [0,78–1,54], p = 0,609 1,53% [-4,33%–7,39%], p = 0,609
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,99 [0,93–1,06], p = 0,855 I^2 = 14 %

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten – keine Imputation			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	83/146 (56,9)	81/158 (51,3)	1,11 [0,90–1,36], p = 0,329 1,25 [0,80–1,97], p = 0,329 5,58% [-5,61%–16,78%], p = 0,328
ORAL STRATEGY	166/309 (53,7)	190/312 (60,9)	0,88 [0,77–1,01], p = 0,072 0,75 [0,54–1,03], p = 0,071 -7,18% [-14,94%–0,58%], p = 0,070
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,95 [0,85–1,06], p = 0,361 I^2 = 69 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	129/146 (88,4)	142/158 (89,9)	0,98 [0,91–1,06], p = 0,672 0,86 [0,41–1,76], p = 0,671 -1,52% [-8,53%–5,50%], p = 0,672
ORAL STRATEGY	292/309 (94,5)	289/312 (92,6)	1,02 [0,98–1,06], p = 0,343 1,37 [0,72–2,61], p = 0,344 1,87% [-1,99%–5,73%], p = 0,342
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,97–1,05], p = 0,669 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten – LOCF			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	96/192 (50,0)	90/197 (45,7)	1,09 [0,89–1,35], p = 0,395 1,19 [0,80–1,77], p = 0,395 4,31% [-5,61%–14,23%], p = 0,394
ORAL STRATEGY	171/314 (54,5)	198/323 (61,3)	0,89 [0,78–1,01], p = 0,082 0,75 [0,55–1,03], p = 0,081 -6,84% [-14,49%–0,81%], p = 0,080
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,95 [0,85–1,07], p = 0,400 I^2 = 64 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	158/192 (82,3)	166/197 (84,3)	0,98 [0,89–1,07], p = 0,603 0,87 [0,51–1,48], p = 0,602 -1,97% [-9,39%–5,44%], p = 0,602
ORAL STRATEGY	297/314 (94,6)	299/323 (92,6)	1,02 [0,98–1,06], p = 0,299 1,40 [0,74–2,66], p = 0,302 2,02% [-1,78%–5,82%], p = 0,298
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,97–1,05], p = 0,788 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	83/198 (41,9)	81/199 (40,7)	1,03 [0,81–1,30], p = 0,806 1,05 [0,71–1,57], p = 0,806 1,22% [-8,47%–10,90%], p = 0,806
ORAL STRATEGY	166/376 (44,2)	190/386 (49,2)	0,90 [0,77–1,04], p = 0,162 0,82 [0,61–1,08], p = 0,161 -5,07% [-12,15%–2,00%], p = 0,160
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,94 [0,82–1,06], p = 0,318 I^2 = 0 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	129/198 (65,2)	142/199 (71,4)	0,91 [0,80–1,04], p = 0,185 0,75 [0,49–1,15], p = 0,185 -6,21% [-15,34%–2,93%], p = 0,183
ORAL STRATEGY	292/376 (77,7)	289/386 (74,9)	1,04 [0,96–1,12], p = 0,366 1,17 [0,84–1,63], p = 0,366 2,79% [-3,25%–8,83%], p = 0,365
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,00 [0,93–1,07], p = 0,910 I^2 = 62 %
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	83/198 (41,9)	81/199 (40,7)	1,03 [0,81–1,30], p = 0,806 1,05 [0,71–1,57], p = 0,806 1,22% [-8,47%–10,90%], p = 0,806
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	129/198 (65,2)	142/199 (71,4)	0,91 [0,80–1,04], p = 0,185 0,75 [0,49–1,15], p = 0,185 -6,21% [-15,34%–2,93%], p = 0,183
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	110/198 (55,6)	102/199 (51,3)	1,08 [0,90–1,30], p = 0,391 1,19 [0,80–1,76], p = 0,391 4,30% [-5,51%–14,10%], p = 0,390
ORAL STRATEGY	207/376 (55,1)	235/386 (60,9)	0,90 [0,80–1,02], p = 0,104 0,79 [0,59–1,05], p = 0,103 -5,83% [-12,83%–1,17%], p = 0,103
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,96 [0,87–1,06], p = 0,419 I^2 = 62 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	176/198 (88,9)	179/199 (90,0)	0,99 [0,92–1,06], p = 0,731 0,89 [0,47–1,70], p = 0,731 -1,06% [-7,11%–4,99%], p = 0,731
ORAL STRATEGY	354/376 (94,2)	358/386 (92,8)	1,02 [0,98–1,05], p = 0,434 1,26 [0,71–2,24], p = 0,435 1,40% [-2,11%–4,91%], p = 0,434
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,97–1,04], p = 0,724 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten – „Worst-case" Imputationsverfahren			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	110/198 (55,6)	102/199 (51,3)	1,08 [0,90–1,30], p = 0,391 1,19 [0,80–1,76], p = 0,391 4,30% [-5,51%–14,10%], p = 0,390
ORAL STRATEGY	202/376 (53,7)	230/386 (59,6)	0,90 [0,80–1,02], p = 0,104 0,79 [0,59–1,05], p = 0,103 -5,86% [-12,89%–1,16%], p = 0,102
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,96 [0,86–1,06], p = 0,415 I^2 = 62 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	175/198 (88,4)	178/199 (89,5)	0,99 [0,92–1,06], p = 0,736 0,90 [0,48–1,68], p = 0,736 -1,06% [-7,24%–5,11%], p = 0,736
ORAL STRATEGY	354/376 (94,2)	358/386 (92,8)	1,02 [0,98–1,05], p = 0,434 1,26 [0,71–2,24], p = 0,435 1,40% [-2,11%–4,91%], p = 0,434
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,97–1,04], p = 0,727 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, CRP = C-reaktives Protein, EULAR = *European League Against Rheumatism*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Für den Endpunkt „EULAR-Response – Gute Verbesserung" bzw. „EULAR-Response – Gute oder moderate Verbesserung", bestimmt mittels CRP-Wert, zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalysen konnte in keiner der Einzelstudien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitininb+MTX und Adalimumab+MTX festgestellt werden.

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

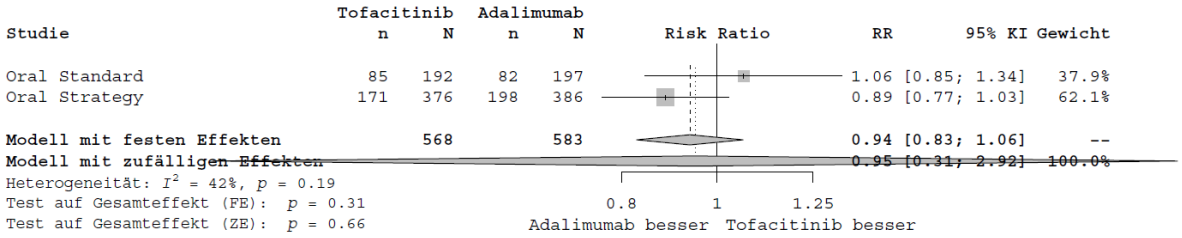


Abbildung 131: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

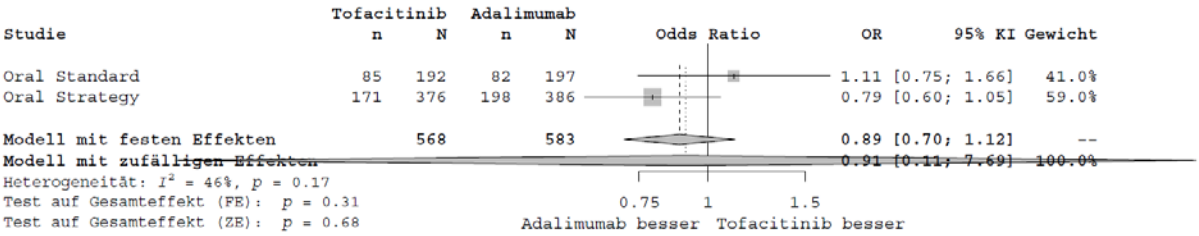


Abbildung 132: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

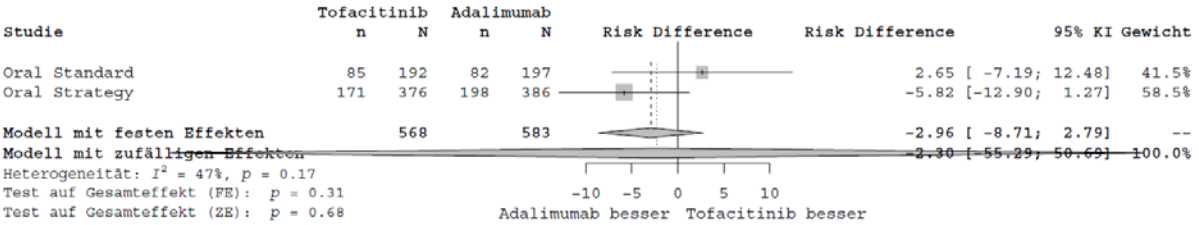


Abbildung 133: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

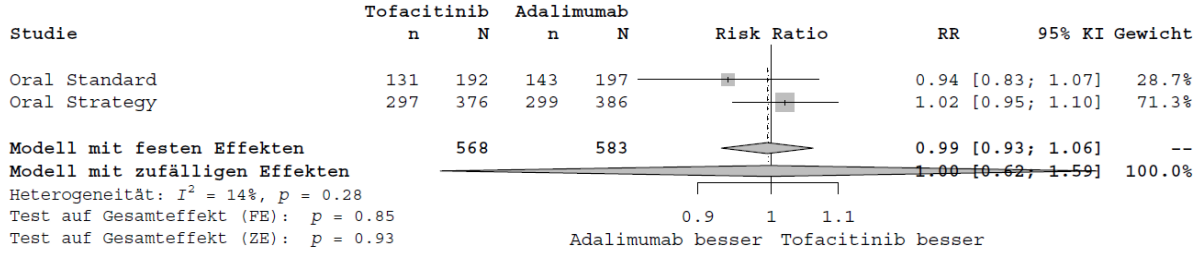


Abbildung 134: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

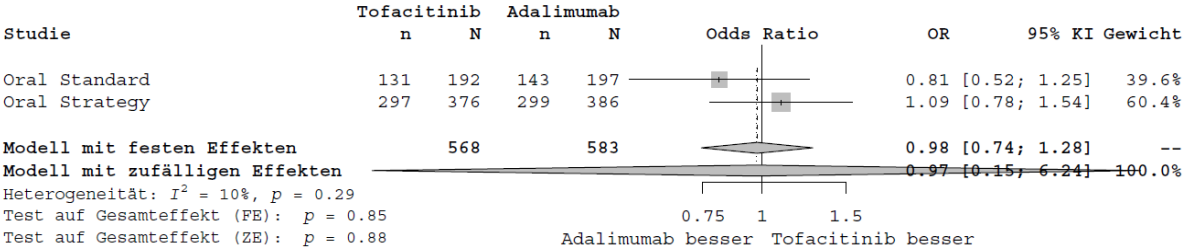


Abbildung 135: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

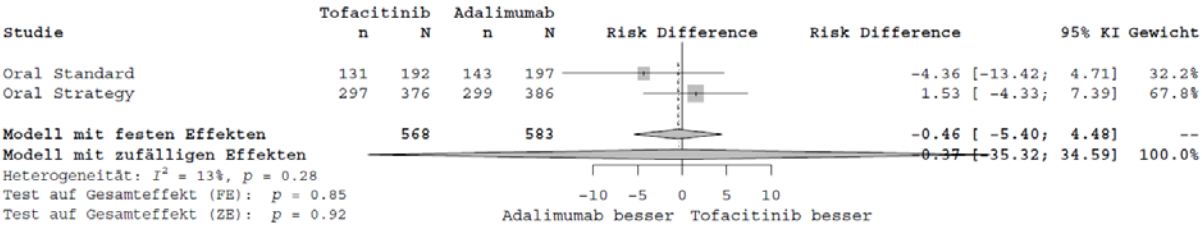


Abbildung 136: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Für den Endpunkt „EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“ beziehungsweise „EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen innerhalb einer Einzelstudie sowie auch in der meta-analytischen Zusammenfassung beobachtet werden, welches sich ebenfalls in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen widerspiegelt (siehe Abbildung 143 bis Abbildung 172).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

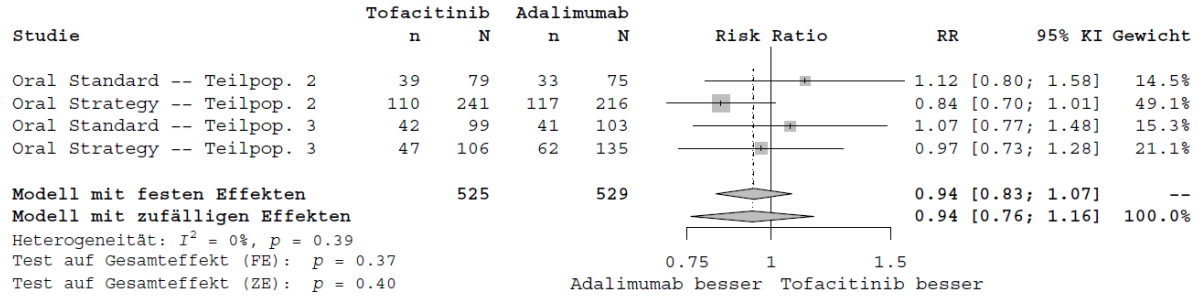


Abbildung 137: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

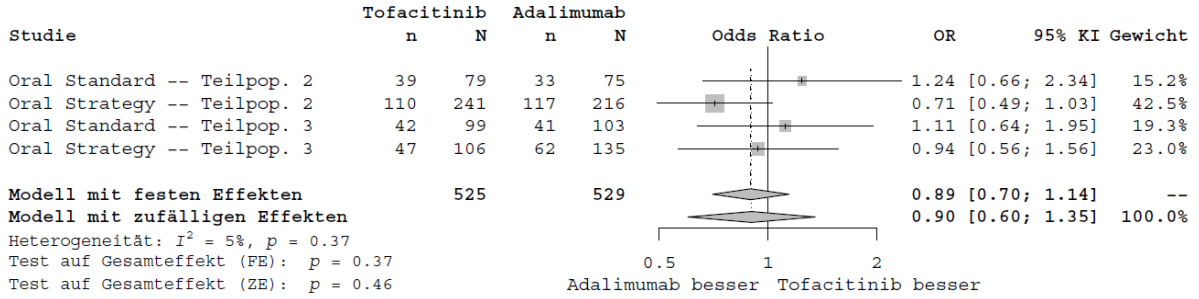


Abbildung 138: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

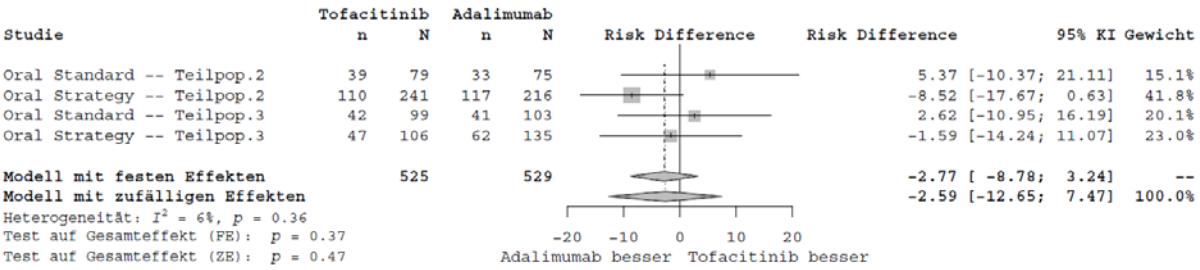


Abbildung 139: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

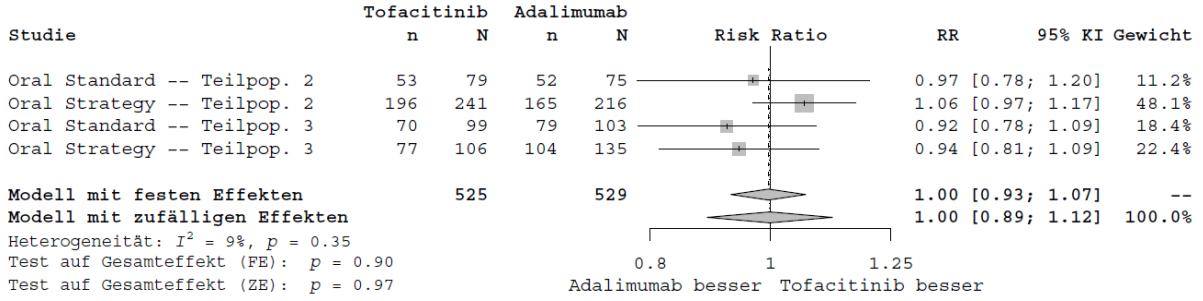


Abbildung 140: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

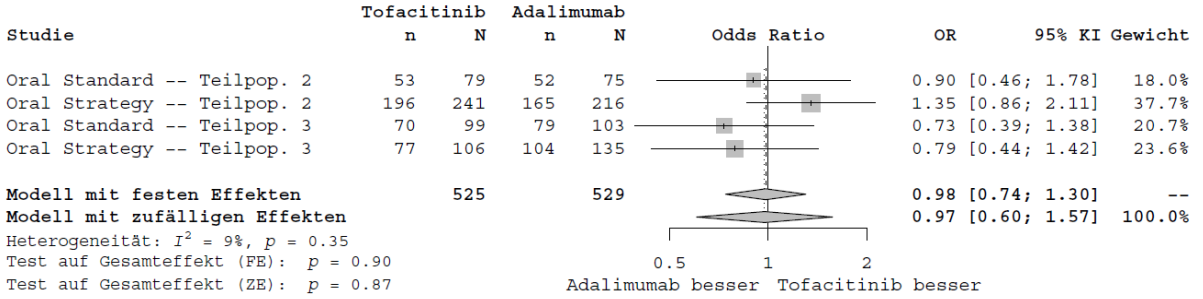


Abbildung 141: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

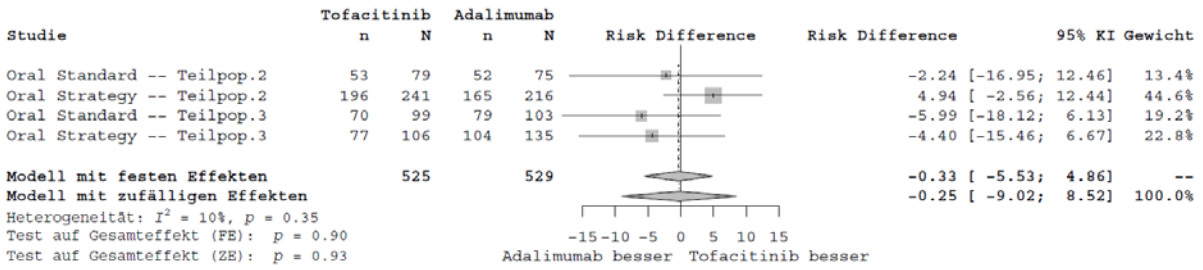


Abbildung 142: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich sowohl für die EULAR-Response (CRP) („Gute Verbesserung“) als auch für die EULAR-Response (CRP) („Gute oder moderate Verbesserung“) – analog zur Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

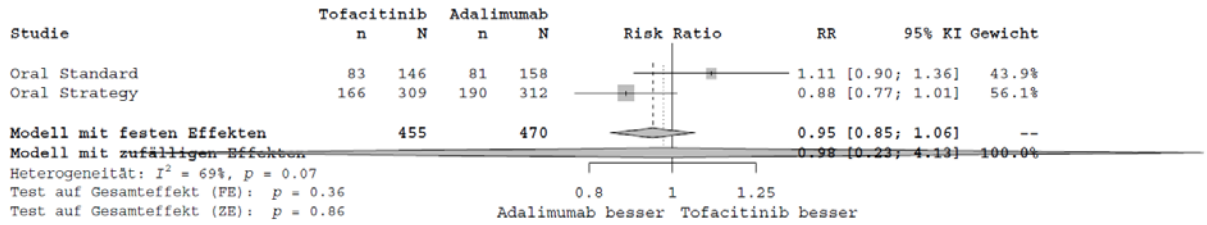


Abbildung 143: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

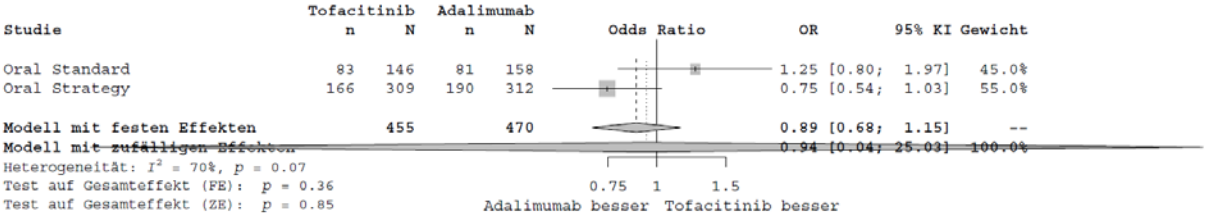


Abbildung 144: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

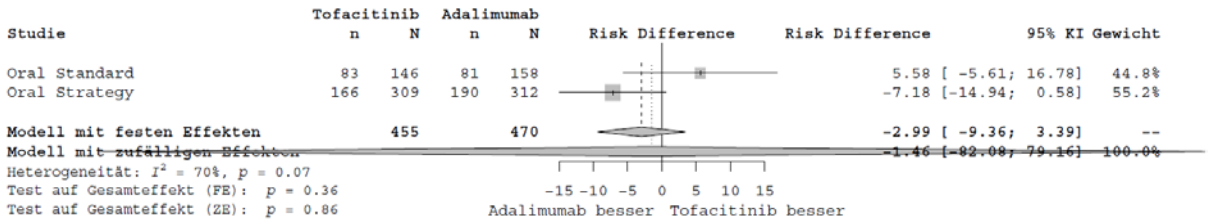


Abbildung 145: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

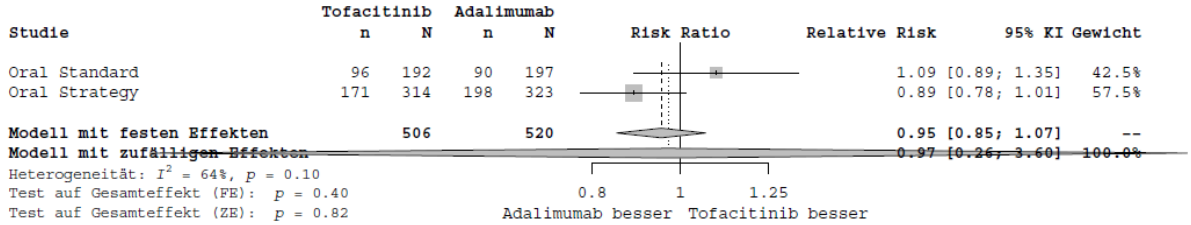


Abbildung 146: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

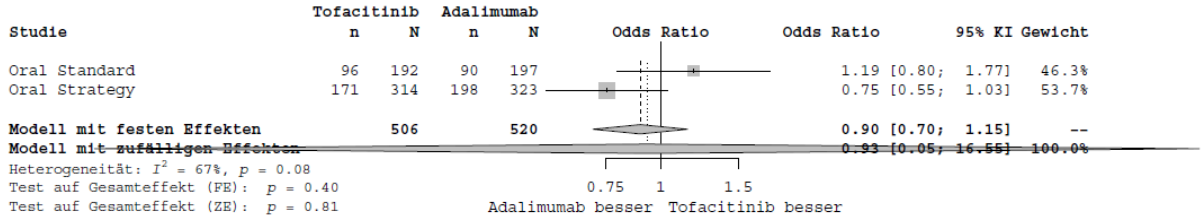


Abbildung 147: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

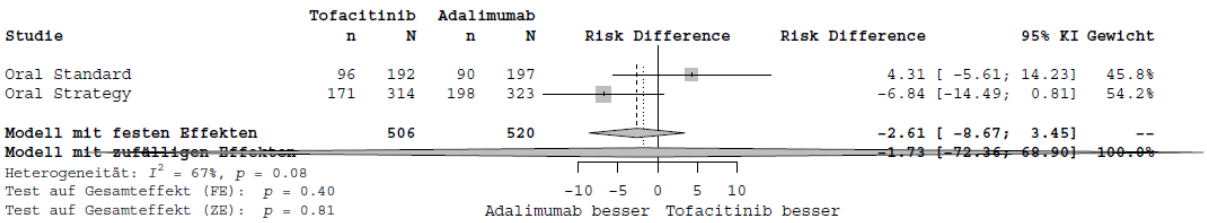


Abbildung 148: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

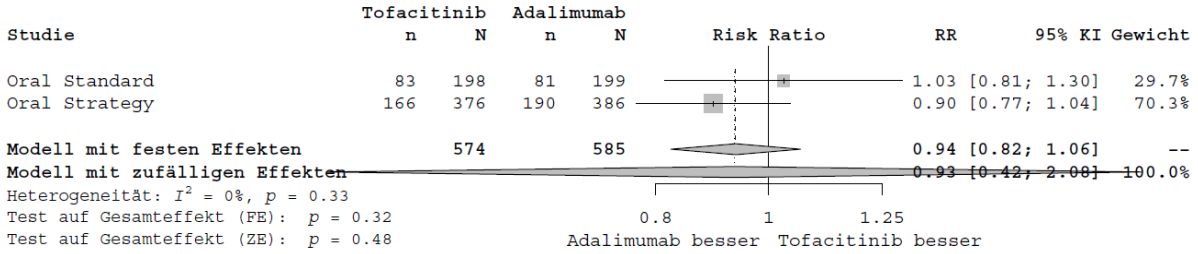


Abbildung 149: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

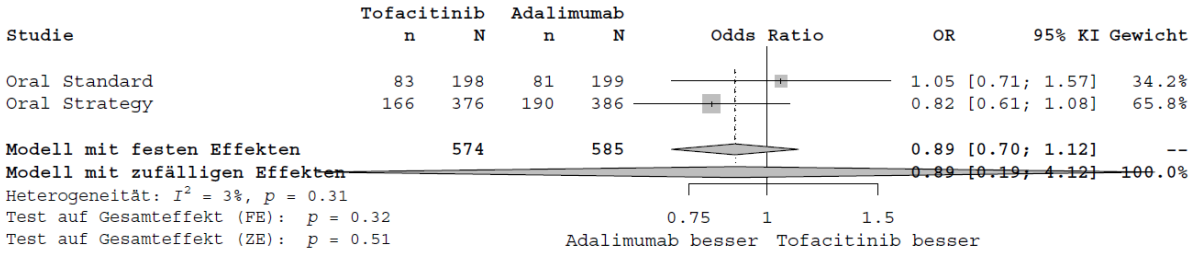


Abbildung 150: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

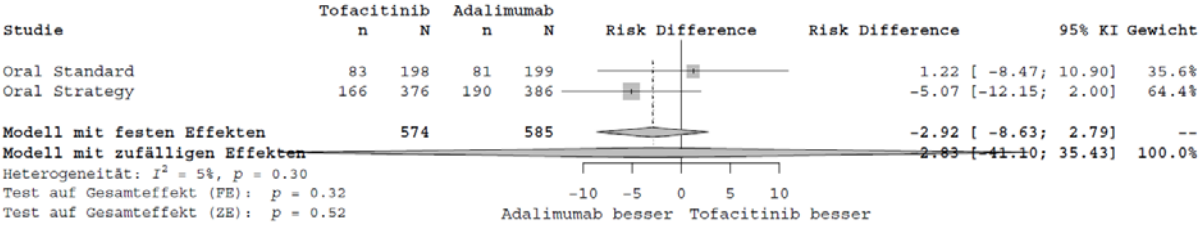


Abbildung 151: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

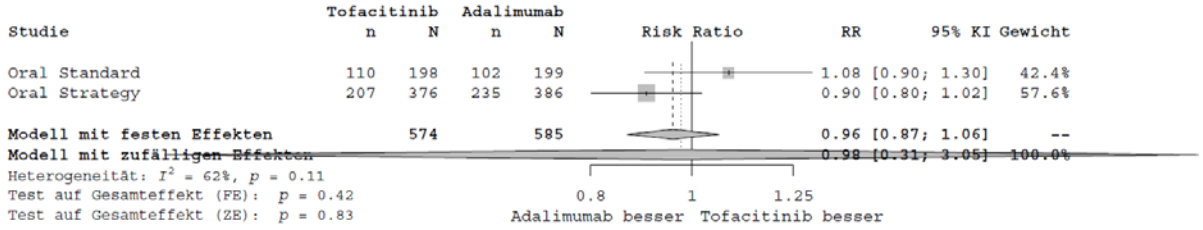


Abbildung 152: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

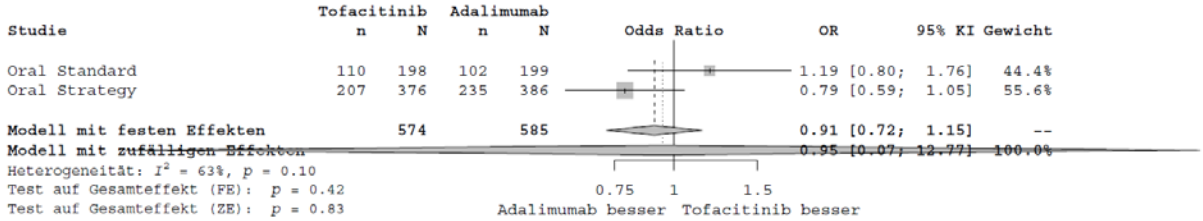


Abbildung 153: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

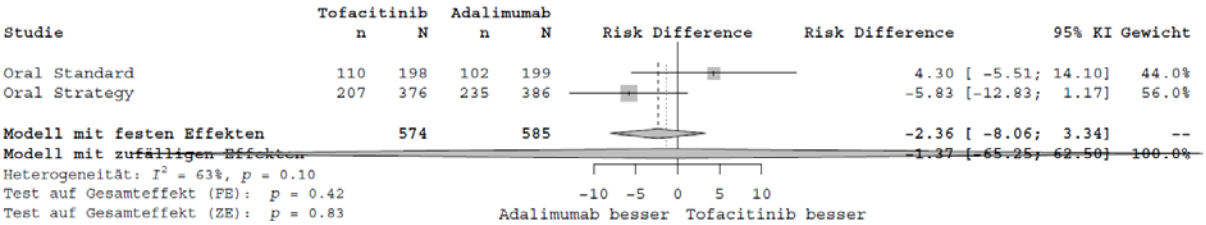


Abbildung 154: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

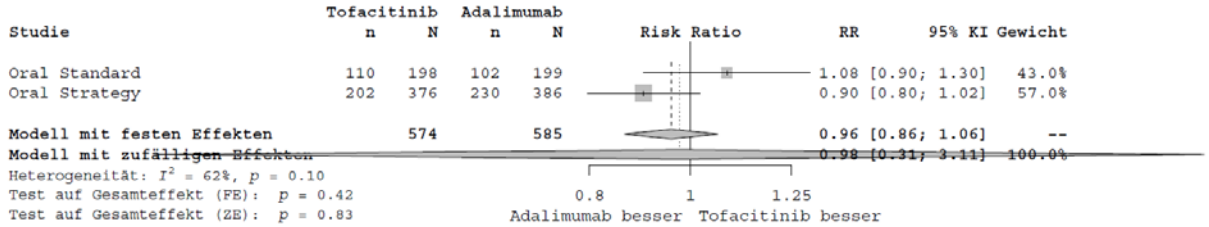


Abbildung 155: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

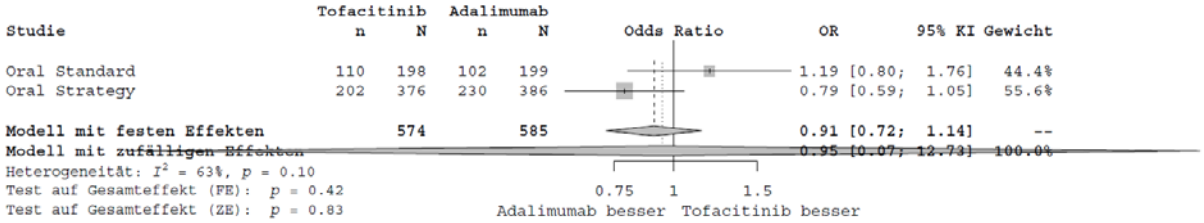


Abbildung 156: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

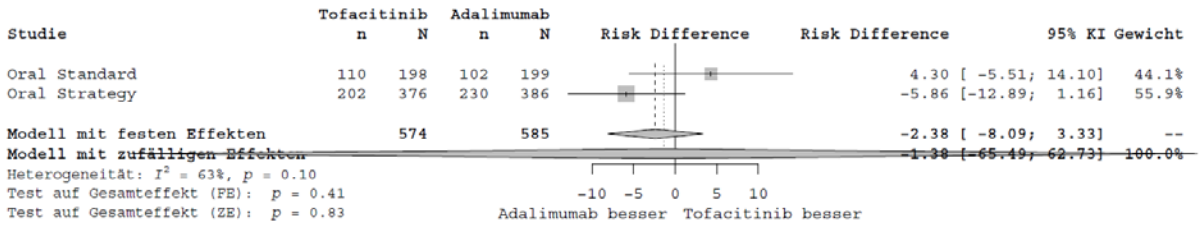


Abbildung 157: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

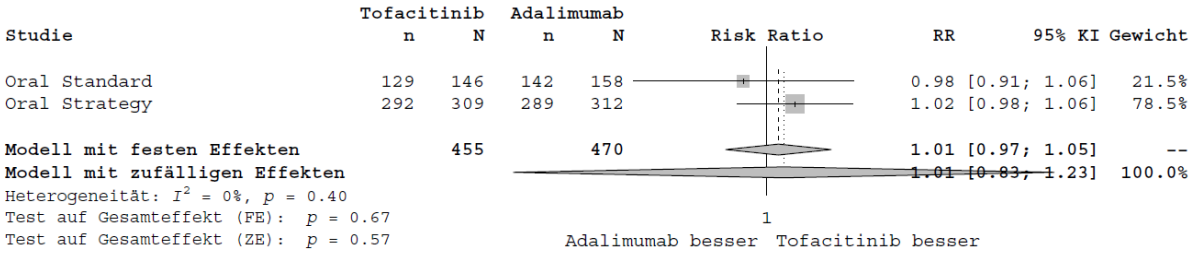


Abbildung 158: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

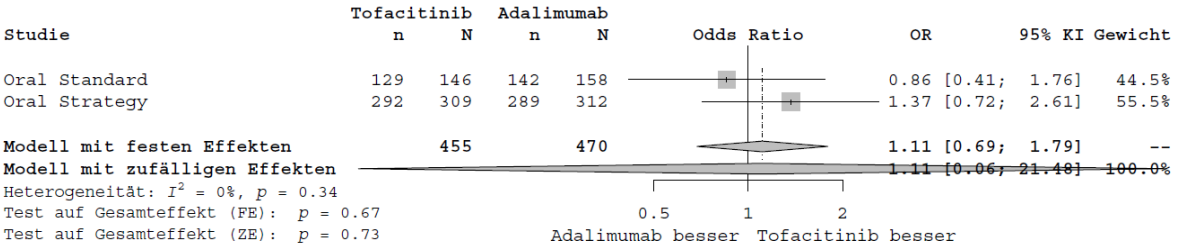


Abbildung 159: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

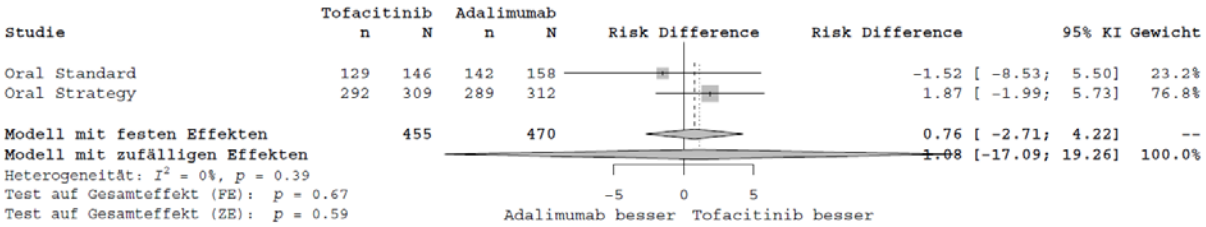


Abbildung 160: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

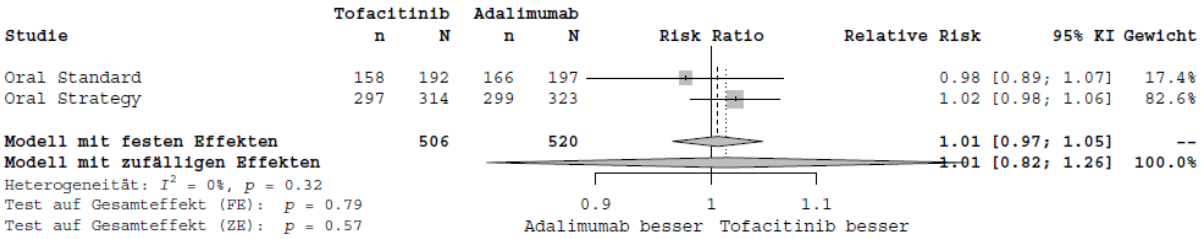


Abbildung 161: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

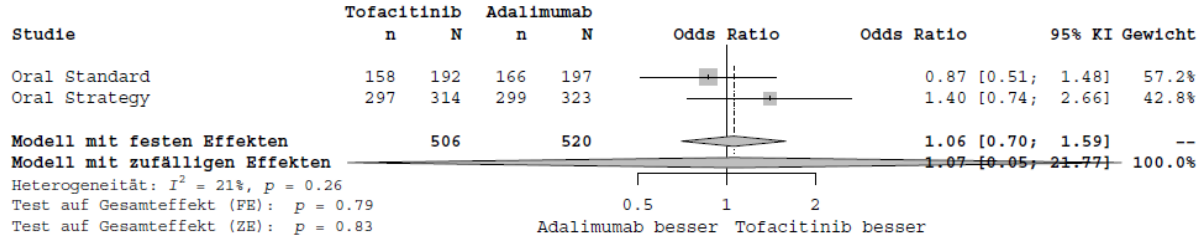


Abbildung 162: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

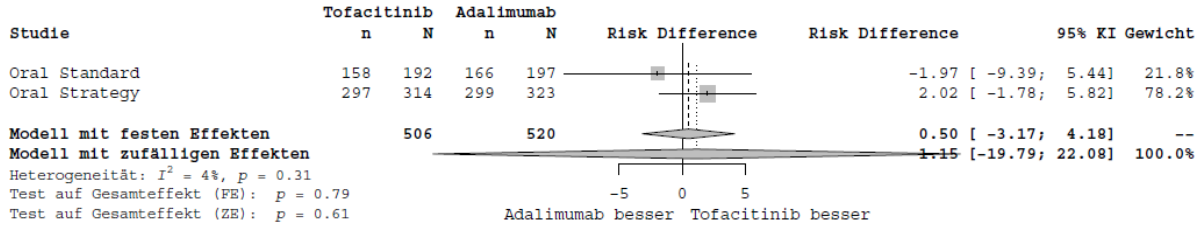


Abbildung 163: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

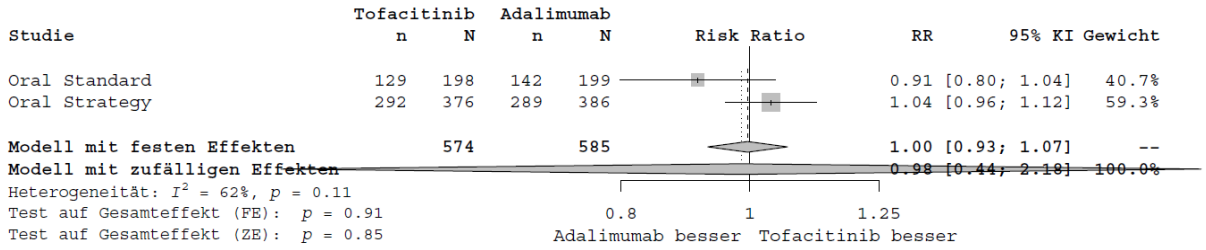


Abbildung 164: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

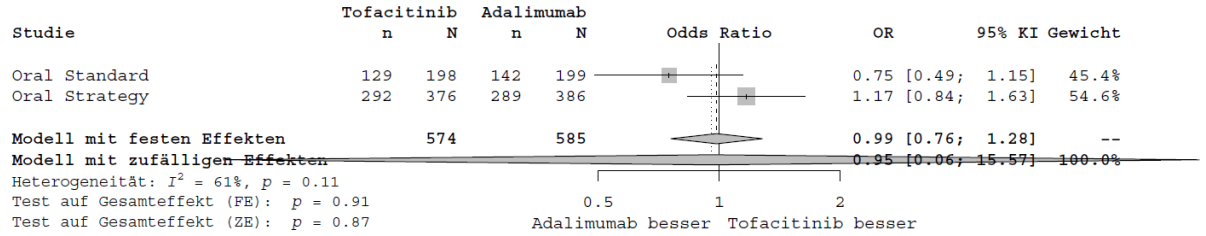


Abbildung 165: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

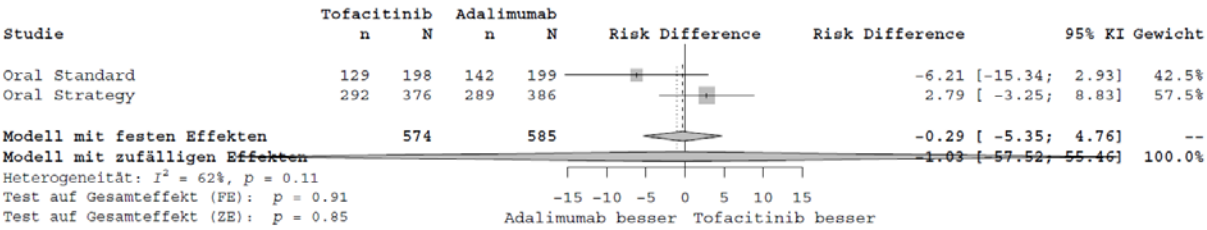


Abbildung 166: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

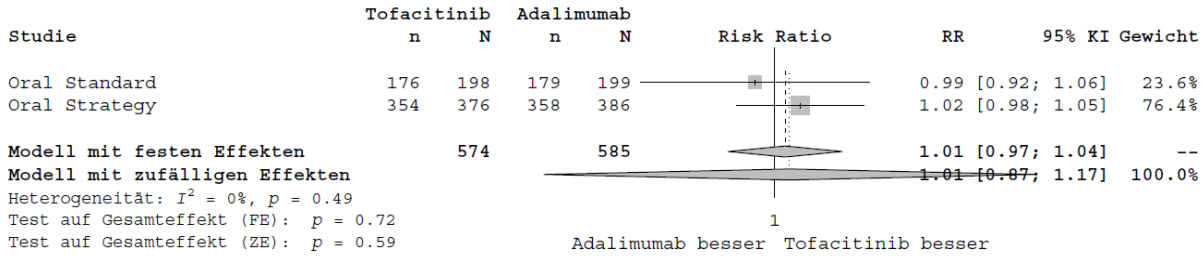


Abbildung 167: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

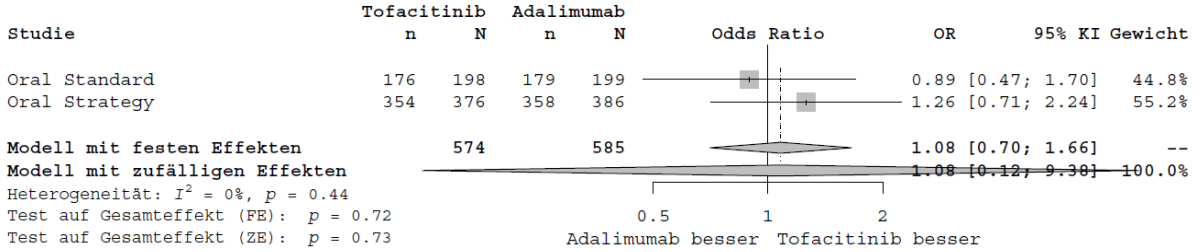


Abbildung 168: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

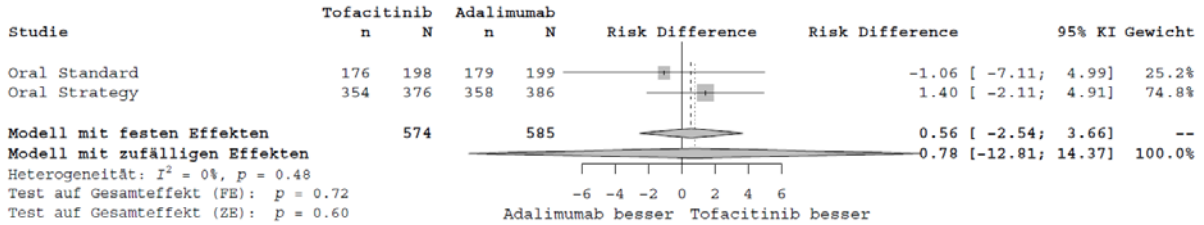


Abbildung 169: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

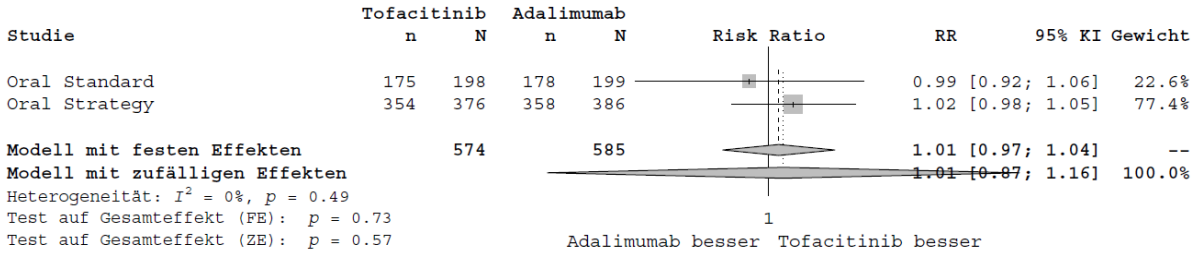


Abbildung 170: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

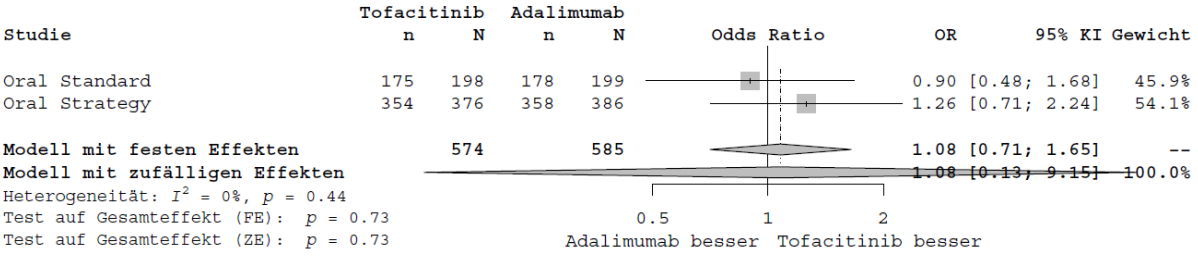


Abbildung 171: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

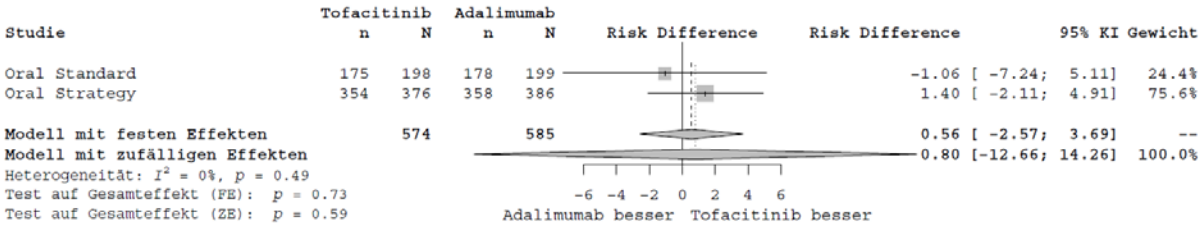


Abbildung 172: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der ACR ist ein Instrument, welches vom *American College of Rheumatology* zur Beurteilung der Wirksamkeit definiert wurde. Der ACR existiert in verschiedenen Varianten (hier ACR50 und ACR70), allgemein berechnet er sich aus den folgenden Einzelkomponenten: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 68 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 66 Gelenken) • 3. Schmerzbeurteilung durch den Patienten (visuelle Analogskala; VAS) • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) • 5. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) • 6. CRP-Wert • 7. HAQ-DI Ein Ansprechen bzgl. des ACR50 liegt vor, wenn der Patient in den ersten der beiden Einzelkomponenten eine mindestens 50 %-ige Verbesserung erfährt sowie jeweils mindestens eine 50 %-ige Verbesserung in mindestens drei der fünf weiteren Einzelkomponenten. Die Definition des ACR70 gilt analog. Die Erhebung aller Einzelkomponenten und des ACR erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Eine Remission gemäß ACR/EULAR-Kriterien war in diesem Fall definiert, wenn in den obigen Kriterien 1., 2., 4. und 6. eine Verbesserung vorlag (Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter sowie geschwollener Gelenke jeweils ≤ 1, CRP ≤ 1 mg/dl, PatGA ≤ 10 – auf Basis der 100 mm VAS). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 sowohl für den ACR50 als auch für den ACR70 und ACR/EULAR-Remission berichtet. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das *Odds Ratio* sowie die Risikodifferenz für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.

Studie	Operationalisierung
ORAL STRATEGY	Der ACR ist ein Instrument, welches vom *American College of Rheumatology* zur Beurteilung der Wirksamkeit definiert wurde. Der ACR existiert in verschiedenen Varianten (hier ACR50 und ACR70), allgemein berechnet er sich aus den folgenden Einzelkomponenten: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. Schmerzbeurteilung durch den Patienten (visuelle Analogskala) • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) • 5. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) • 6. CRP-Wert • 7. HAQ-DI Ein Ansprechen bzgl. des ACR50 liegt vor, wenn der Patient in den ersten der beiden Einzelkomponenten eine mindestens 50 %-ige Verbesserung erfährt sowie jeweils mindestens eine 50 %-ige Verbesserung in mindestens drei der fünf weiteren Einzelkomponenten. Die Definition des ACR70 gilt analog. Die Erhebung aller Einzelkomponenten und des ACR erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Eine Remission gemäß ACR/EULAR-Kriterien war in diesem Fall definiert, wenn in den obigen Kriterien 1., 2., 4. und 6. eine Verbesserung vorlag (Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter sowie geschwollener Gelenke jeweils ≤ 1, CRP ≤ 1 mg/dl, PatGA ≤ 10 – auf Basis der 100 mm VAS). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 sowohl für den ACR50 als auch für den ACR70 und ACR/EULAR-Remission berichtet. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert. Trotz der minimal abweichenden Operationalisierung (Anzahl der untersuchten Gelenke) im Vergleich zur Studie ORAL STANDARD werden im Folgenden die beiden Studien im Rahmen von Meta-Analysen untersucht.

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus sieben Einzelkomponenten zusammen, die bezüglich des Verzerrungspotenzials einheitlich eingestuft werden können.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „ACR70 Response“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
ACR70 Response nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	48/193 (24,9)	33/197 (16,8)	1,48 [1,00–2,21], p = 0,051 1,65 [1,00–2,70], p = 0,049 8,12% [0,10%–16,14%], p = 0,047
ORAL STRATEGY	109/376 (29,0)	100/386 (25,9)	1,12 [0,89–1,41], p = 0,341 1,17 [0,85–1,61], p = 0,341 3,08% [-3,25%–9,42%], p = 0,340
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,21 [0,99–1,48], p = 0,061 I^2 = 32 %
Sensitivitätsanalyse ACR70 Response nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	48/148 (32,4)	33/158 (20,9)	1,55 [1,06–2,28], p = 0,024 1,82 [1,09–3,04], p = 0,023 11,55% [1,69%–21,40%], p = 0,022
ORAL STRATEGY	105/310 (33,9)	97/314 (30,9)	1,10 [0,87–1,38], p = 0,427 1,15 [0,82–1,60], p = 0,427 2,98% [-4,36%–10,32%], p = 0,426
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,21 [1,00–1,47], p = 0,055 I^2 = 58 %
Sensitivitätsanalyse ACR70 Response nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	57/193 (29,5)	35/197 (17,8)	1,66 [1,15–2,41], p = 0,007 1,94 [1,20–3,13], p = 0,007 11,77% [3,41%–20,13%], p = 0,006
ORAL STRATEGY	109/315 (34,6)	100/324 (30,9)	1,12 [0,90–1,40], p = 0,314 1,19 [0,85–1,65], p = 0,314 3,74% [-3,53%–11,01%], p = 0,314
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,26 [1,04–1,53], p = 0,017 I^2 = 69 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse ACR70 Response nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	48/198 (24,2)	33/199 (16,6)	1,46 [0,98–2,17], p = 0,061 1,61 [0,98–2,64], p = 0,060 7,66% [-0,24%–15,55%], p = 0,057
ORAL STRATEGY	105/376 (27,9)	97/386 (25,1)	1,11 [0,88–1,41], p = 0,382 1,15 [0,84–1,59], p = 0,382 2,80% [-3,47%–9,06%], p = 0,382
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,20 [0,98–1,47], p = 0,077 I^2 = 26 %
Sensitivitätsanalyse ACR70 Response nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	48/198 (24,2)	33/199 (16,6)	1,46 [0,98–2,17], p = 0,061 1,61 [0,98–2,64], p = 0,060 7,66% [-0,24%–15,55%], p = 0,057
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse ACR70 Response nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	58/198 (29,3)	42/199 (21,1)	1,39 [0,98–1,96], p = 0,063 1,55 [0,98–2,45], p = 0,061 8,19% [-0,32%–16,69%], p = 0,059
ORAL STRATEGY	125/376 (33,2)	119/386 (30,8)	1,08 [0,88–1,33], p = 0,475 1,12 [0,82–1,52], p = 0,475 2,42% [-4,21%–9,04%], p = 0,475
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,16 [0,97–1,38], p = 0,102 I^2 = 34 %
Sensitivitätsanalyse ACR70 Response nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	58/198 (29,3)	42/199 (21,1)	1,39 [0,98–1,96], p = 0,063 1,55 [0,98–2,45], p = 0,061 8,19% [-0,32%–16,69%], p = 0,059
ORAL STRATEGY	125/376 (33,2)	119/386 (30,8)	1,08 [0,88–1,33], p = 0,475 1,12 [0,82–1,52], p = 0,475 2,42% [-4,21%–9,04%], p = 0,475
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,16 [0,97–1,38], p = 0,102 I^2 = 34 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie. Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.			

Hinsichtlich der ACR70-Response zeigte sich unter Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD ein höherer Anteil an Respondern als im Adalimumab+MTX Behandlungsarm, welches sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX auf Basis des *Odds Ratio* (p = 0,049) und der absoluten Risikodifferenz (p = 0,047) widerspiegelt. Das Relative Risiko ist mit einem p-Wert von 0,051 knapp nicht statistisch signifikant. Auch in der Studie ORAL STRATEGY zeigte sich unter Tofacitinib+MTX ein höherer Anteil an Respondern als im Adalimumab+MTX Behandlungsarm. Der Unterschied war jedoch auf Studienebene nicht statistisch signifikant.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen zeigte sich der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD lediglich auf Basis keiner Imputation sowie dem LOCF. Alle anderen Auswertungen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

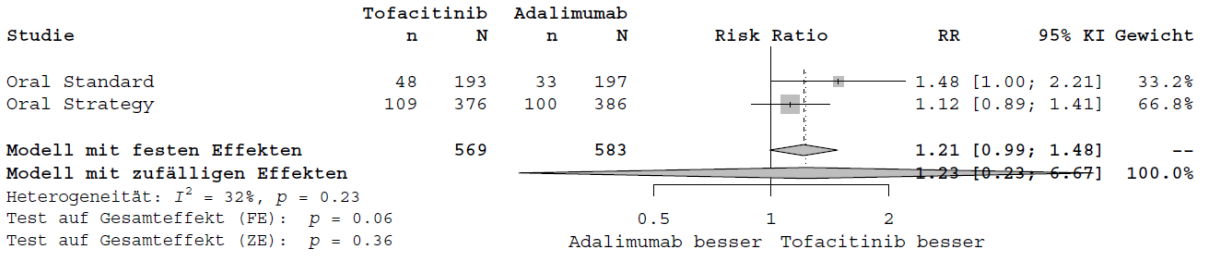


Abbildung 173: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

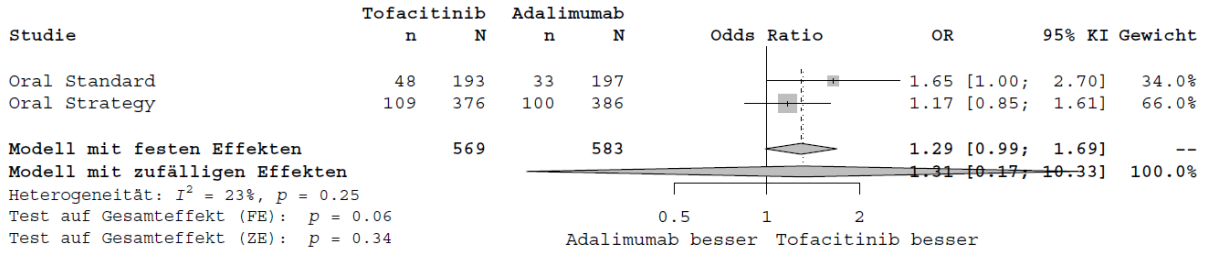


Abbildung 174: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

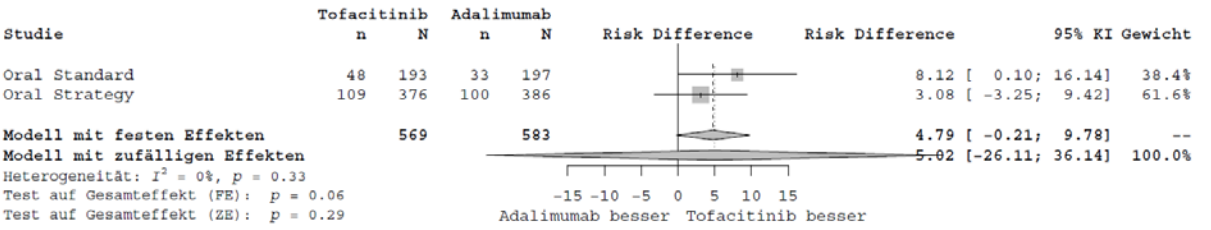


Abbildung 175: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Für den Endpunkt „ACR70 Response“ konnte trotz des numerischen Vorteils unter der Behandlung mit Tofacitinib+MTX kein statistisch signifikanter Unterschied auf Basis der Meta-Analyse beobachtet werden. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen – mit Ausnahme der Sensitivitätsanalyse zum LOCF – bestätigt (siehe Abbildung 179 bis Abbildung 193).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

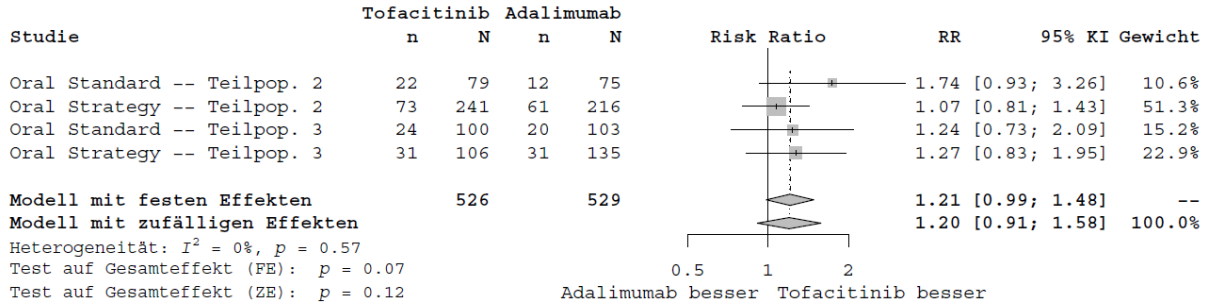


Abbildung 176: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

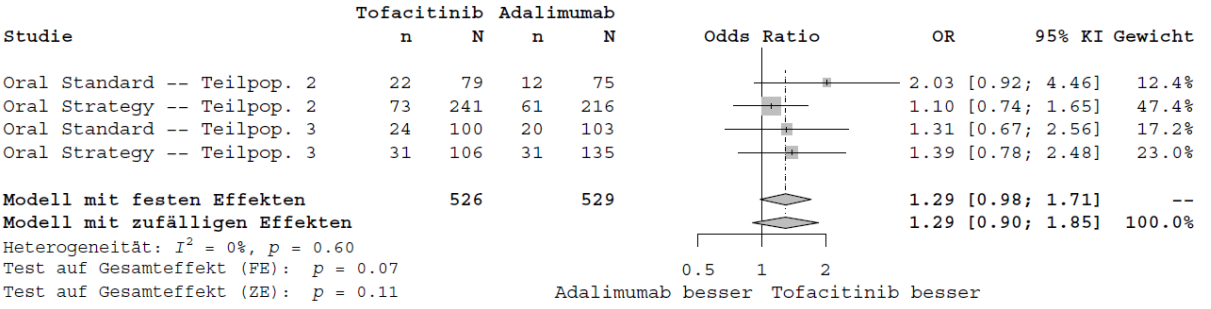


Abbildung 177: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

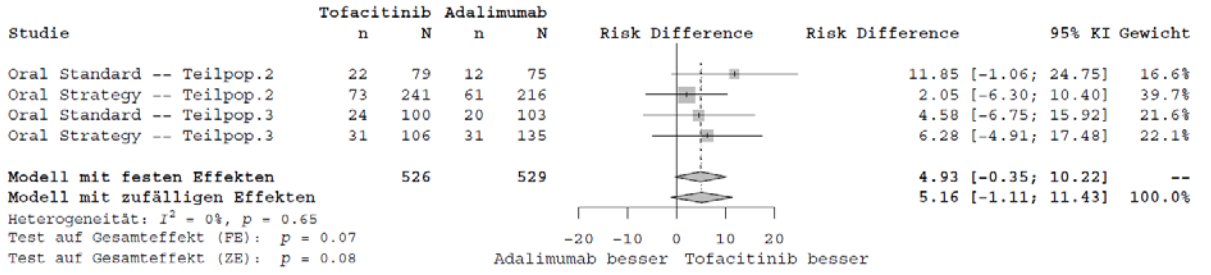


Abbildung 178: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich im Vergleich zur Gesamtpopulation kein abweichendes Ergebnis.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

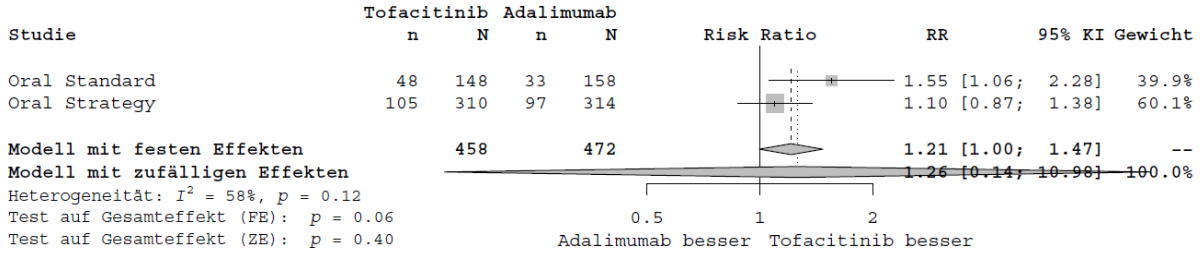


Abbildung 179: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

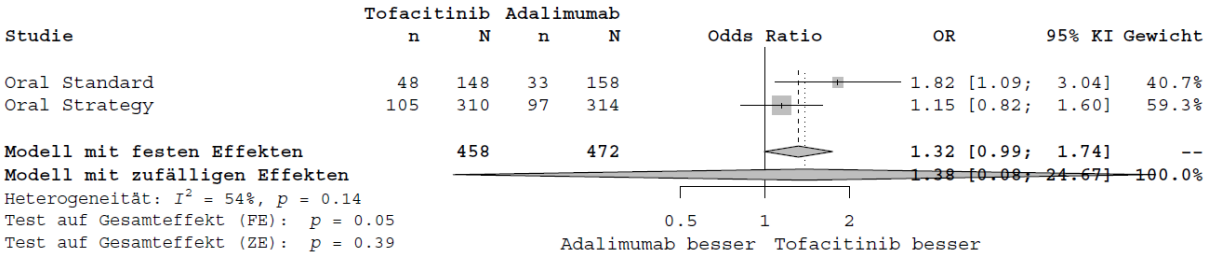


Abbildung 180: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

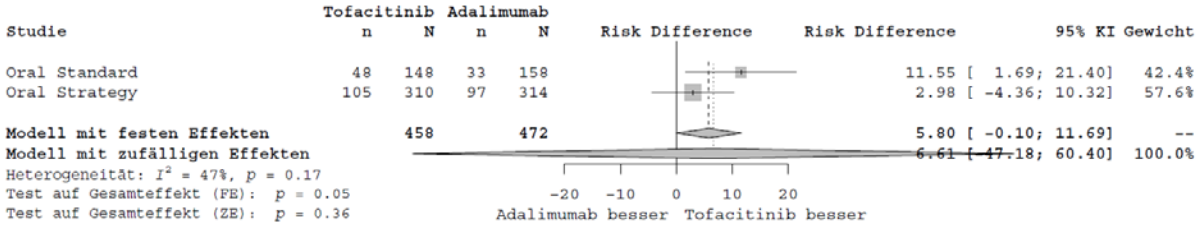


Abbildung 181: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

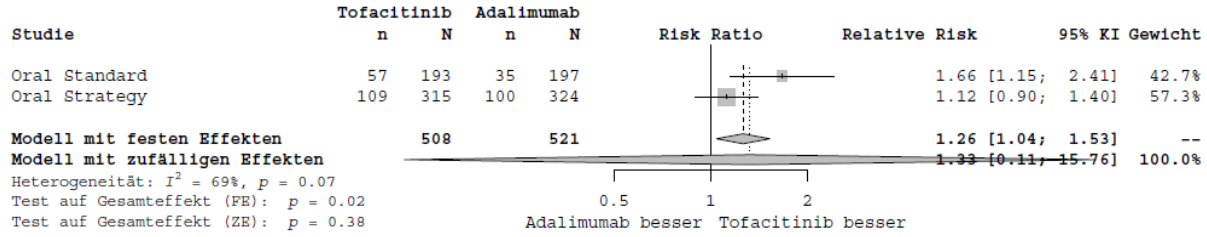


Abbildung 182: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

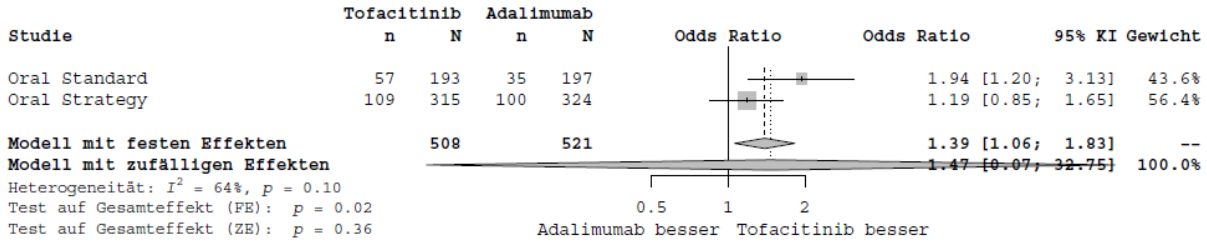


Abbildung 183: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

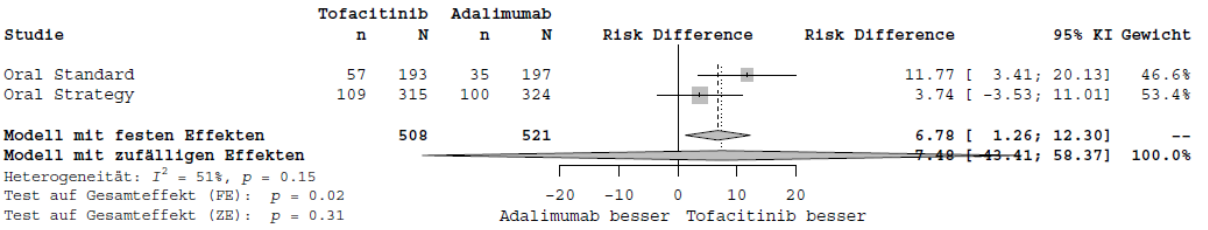


Abbildung 184: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

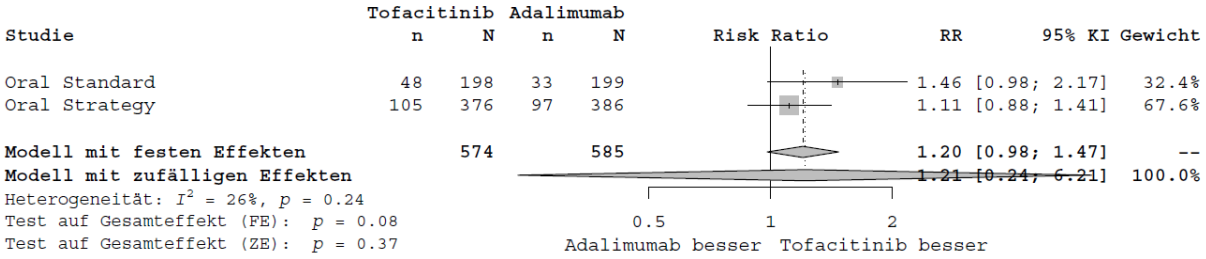


Abbildung 185: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

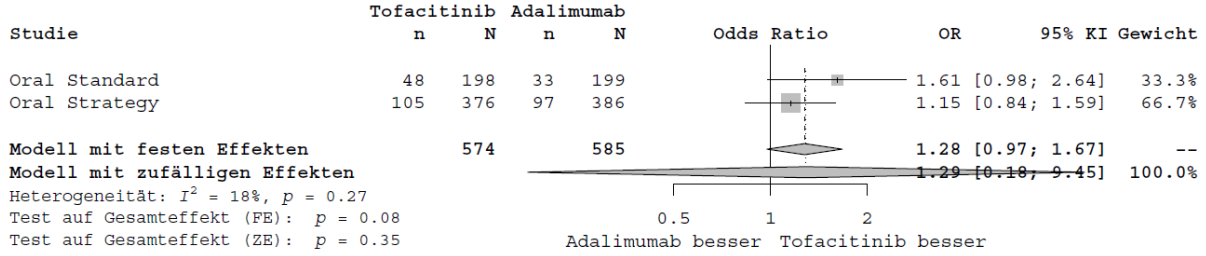


Abbildung 186: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

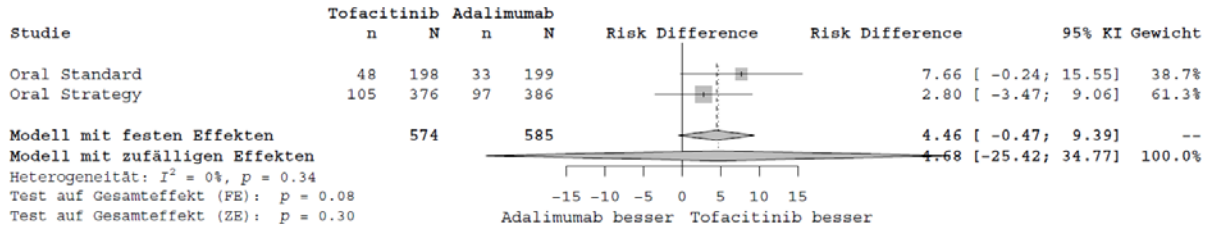


Abbildung 187: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

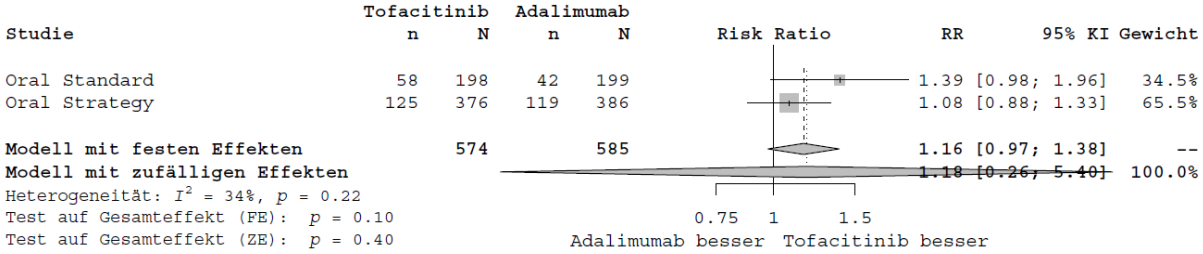


Abbildung 188: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

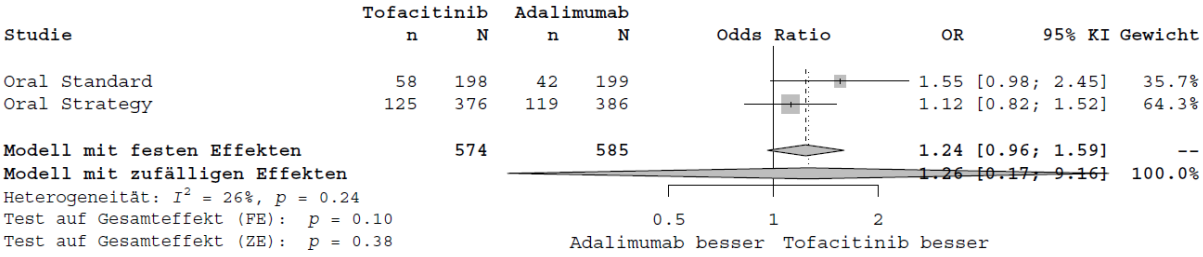


Abbildung 189: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

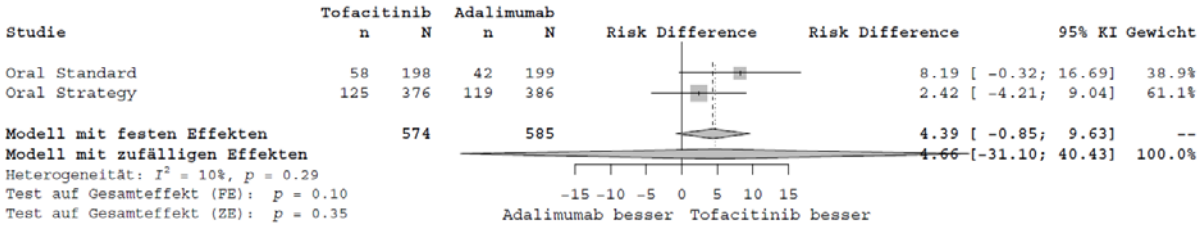


Abbildung 190: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

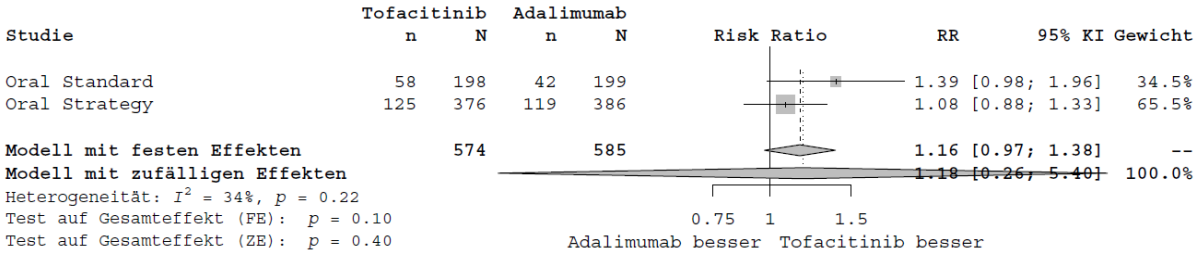


Abbildung 191: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

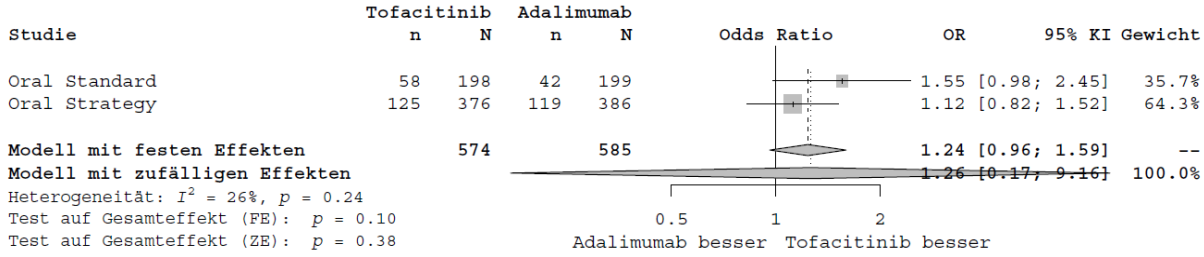


Abbildung 192: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

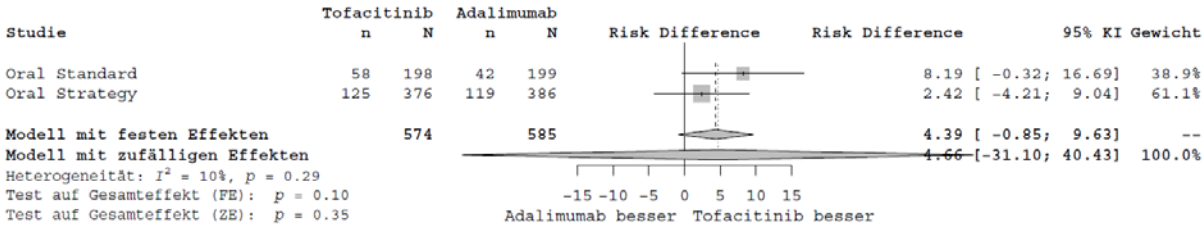


Abbildung 193: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „ACR50 Response“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
ACR50 Response nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	84/193 (43,5)	76/197 (38,6)	1,13 [0,89–1,43], p = 0,322 1,23 [0,82–1,84], p = 0,321 4,94% [-4,81%–14,70%], p = 0,320
ORAL STRATEGY	179/376 (47,6)	177/386 (45,9)	1,04 [0,89–1,21], p = 0,628 1,07 [0,81–1,43], p = 0,628 1,75% [-5,33%–8,84%], p = 0,628
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,07 [0,94–1,21], p = 0,333 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse ACR50 Response nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	83/148 (56,1)	75/158 (47,5)	1,18 [0,95–1,47], p = 0,133 1,41 [0,90–2,22], p = 0,132 8,61% [-2,55%–19,77%], p = 0,130
ORAL STRATEGY	175/310 (56,5)	173/313 (55,3)	1,02 [0,89–1,17], p = 0,767 1,05 [0,76–1,44], p = 0,767 1,18% [-6,62%–8,98%], p = 0,767
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,07 [0,95–1,20], p = 0,267 I^2 = 18 %
Sensitivitätsanalyse ACR50 Response nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	95/193 (49,2)	82/197 (41,6)	1,18 [0,95–1,47], p = 0,133 1,36 [0,91–2,03], p = 0,132 7,60% [-2,26%–17,45%], p = 0,131
ORAL STRATEGY	179/315 (56,8)	177/323 (54,8)	1,04 [0,90–1,19], p = 0,606 1,09 [0,79–1,48], p = 0,606 2,03% [-5,68%–9,73%], p = 0,606
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,08 [0,96–1,22], p = 0,182 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse ACR50 Response nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	83/198 (41,9)	75/199 (37,7)	1,11 [0,87–1,42], p = 0,390 1,19 [0,80–1,78], p = 0,389 4,23% [-5,39%–13,85%], p = 0,389
ORAL STRATEGY	175/376 (46,5)	173/386 (44,8)	1,04 [0,89–1,21], p = 0,633 1,07 [0,81–1,43], p = 0,633 1,72% [-5,35%–8,80%], p = 0,633
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,06 [0,93–1,21], p = 0,375 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse ACR50 Response nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	83/198 (41,9)	75/199 (37,7)	1,11 [0,87–1,42], p = 0,390 1,19 [0,80–1,78], p = 0,389 4,23% [-5,39%–13,85%], p = 0,389
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse ACR50 Response nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	107/198 (54,0)	94/199 (47,2)	1,14 [0,94–1,39], p = 0,176 1,31 [0,89–1,95], p = 0,176 6,80% [-3,01%–16,62%], p = 0,174
ORAL STRATEGY	211/376 (56,1)	213/386 (55,2)	1,02 [0,90–1,15], p = 0,795 1,04 [0,78–1,38], p = 0,795 0,94% [-6,12%–7,99%], p = 0,795
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,06 [0,95–1,17], p = 0,314 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse ACR50 Response nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	107/198 (54,0)	94/199 (47,2)	1,14 [0,94–1,39], p = 0,176 1,31 [0,89–1,95], p = 0,176 6,80% [-3,01%–16,62%], p = 0,174
ORAL STRATEGY	211/376 (56,1)	213/386 (55,2)	1,02 [0,90–1,15], p = 0,795 1,04 [0,78–1,38], p = 0,795 0,94% [-6,12%–7,99%], p = 0,795
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,06 [0,95–1,17], p = 0,314 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich der ACR50-Response zeigte sich unter Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD (43,5 % vs. 38,6 %) sowie in der Studie ORAL STRATEGY (47,6 % vs. 45,9 %) ein höherer Anteil an Respondern als im Adalimumab+MTX Behandlungsarm. Die Unterschiede sind jedoch auf Studienebene jeweils nicht statistisch signifikant.

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

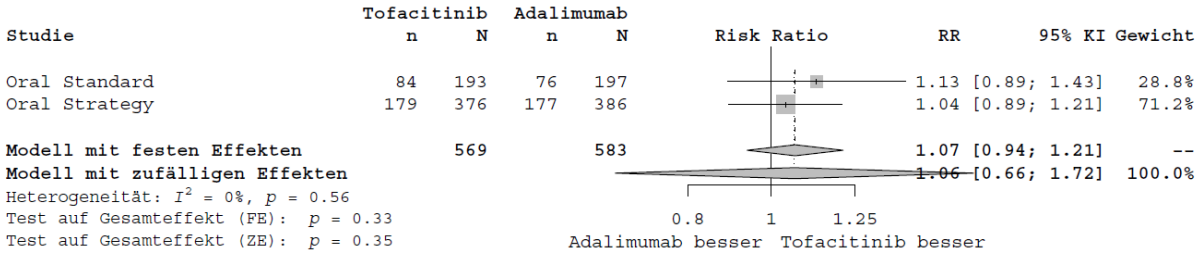


Abbildung 194: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

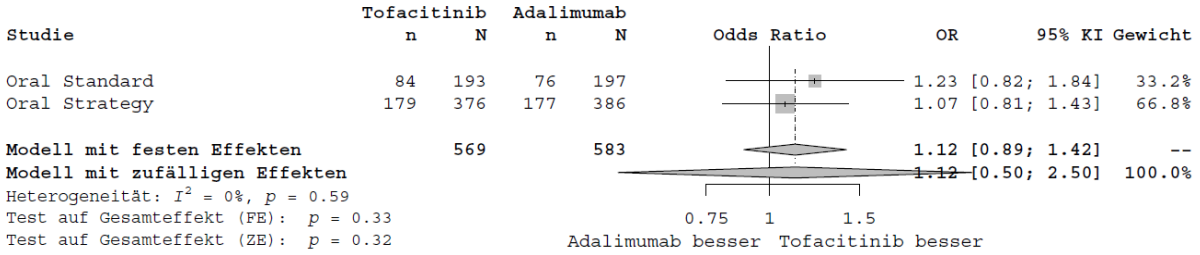


Abbildung 195: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

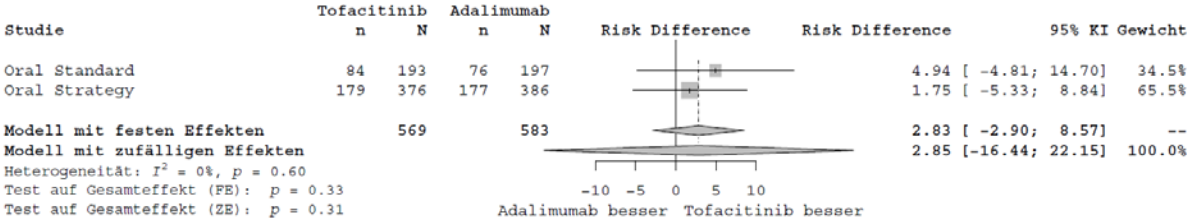


Abbildung 196: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Für den Endpunkt „ACR50 Response“ konnte trotz des numerischen Vorteils unter der Behandlung mit Tofacitinib+MTX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen innerhalb einer Einzelstudie sowie auch in der meta-analytischen Zusammenfassung bei fehlender Heterogenität (I^2 = 0 %) beobachtet werden. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 200 bis Abbildung 214).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

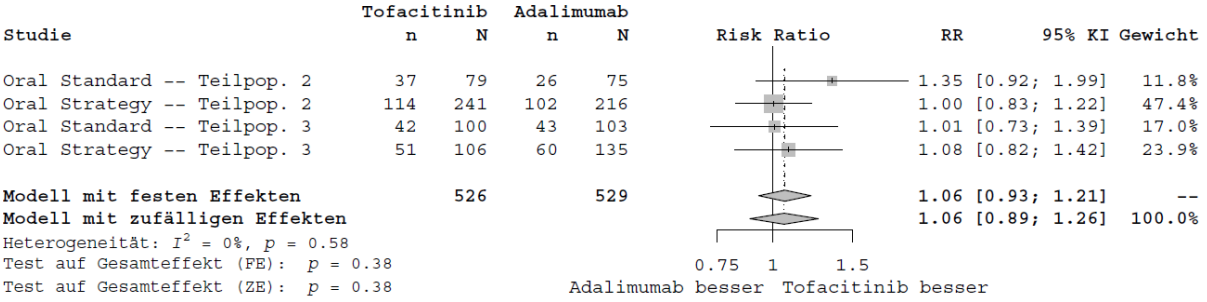


Abbildung 197: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

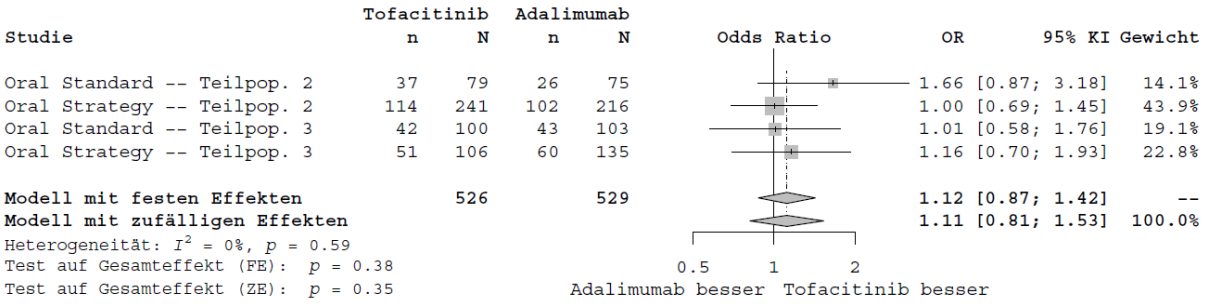


Abbildung 198: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

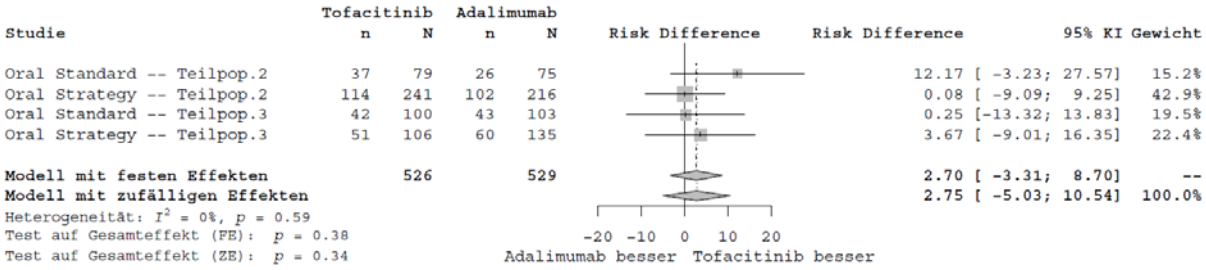


Abbildung 199: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich im Vergleich zur Gesamtpopulation kein abweichendes Ergebnis.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

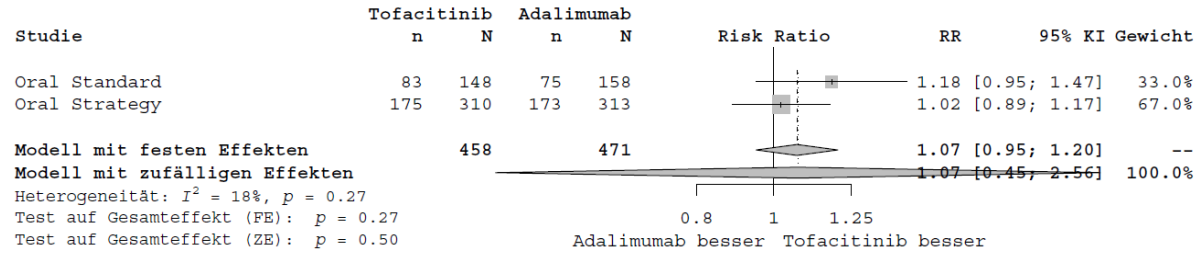


Abbildung 200: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

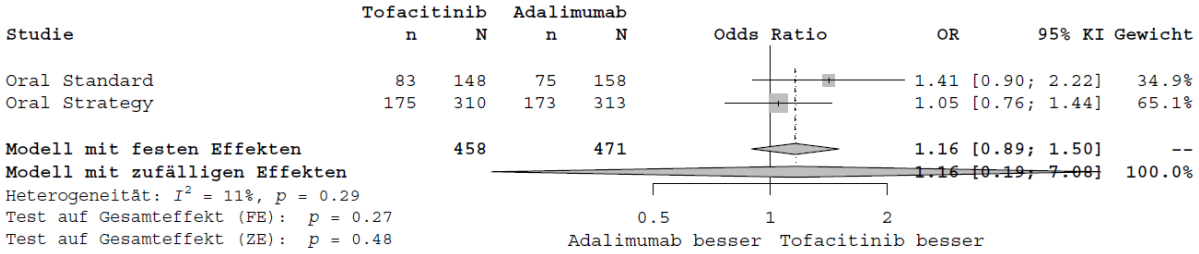


Abbildung 201: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

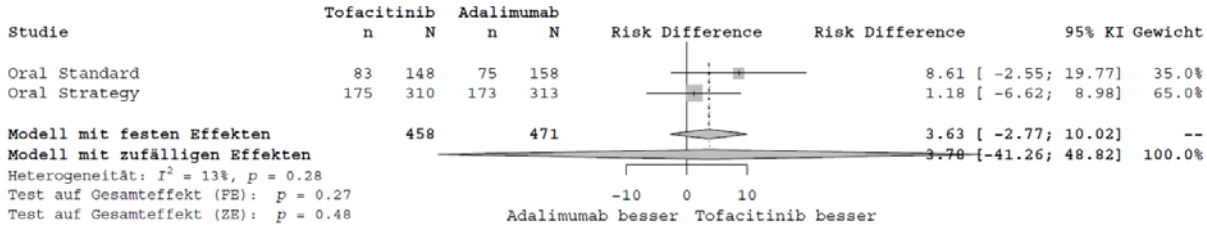


Abbildung 202: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

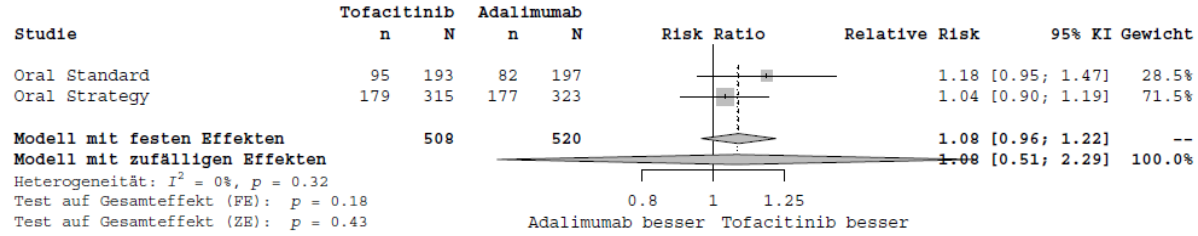


Abbildung 203: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

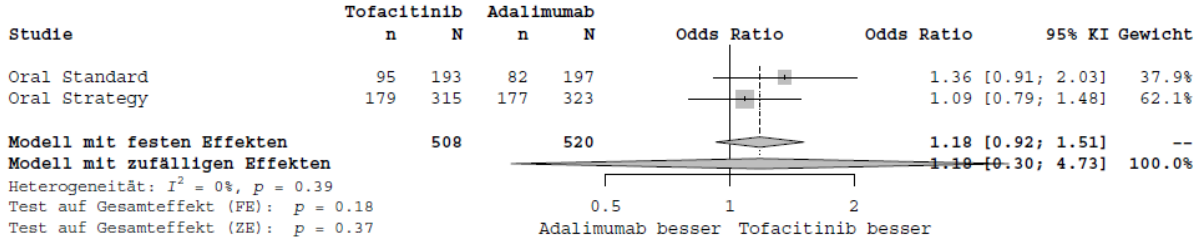


Abbildung 204: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

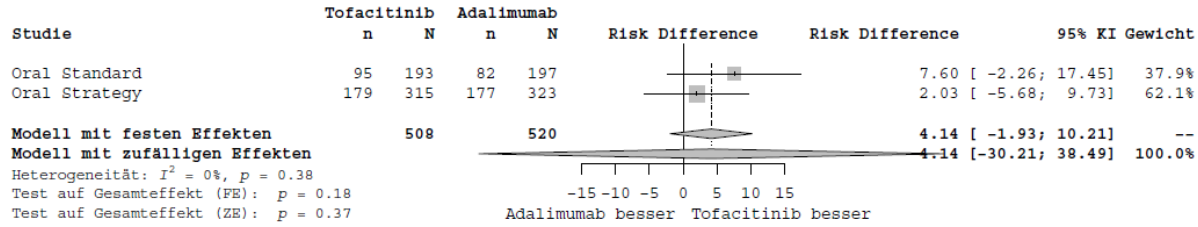


Abbildung 205: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

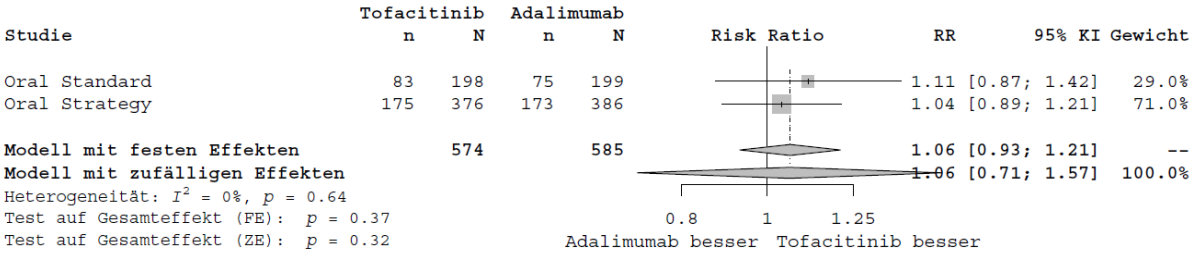


Abbildung 206: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

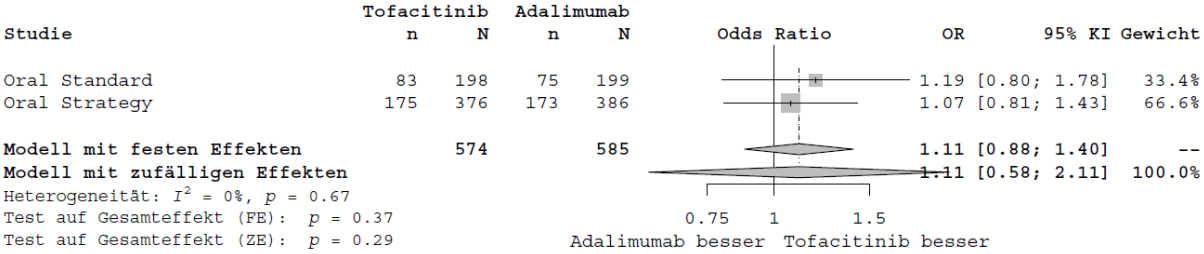


Abbildung 207: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

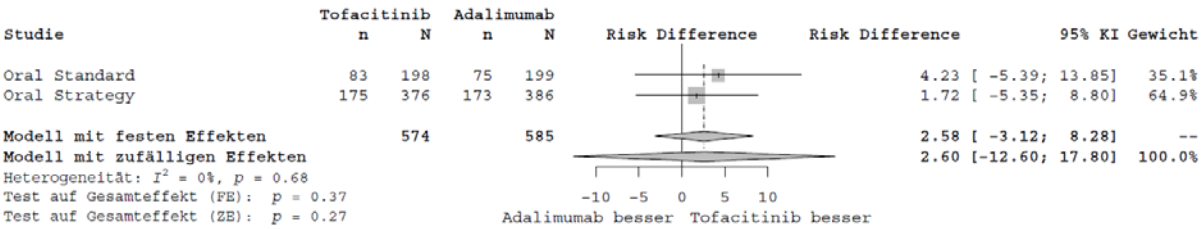


Abbildung 208: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

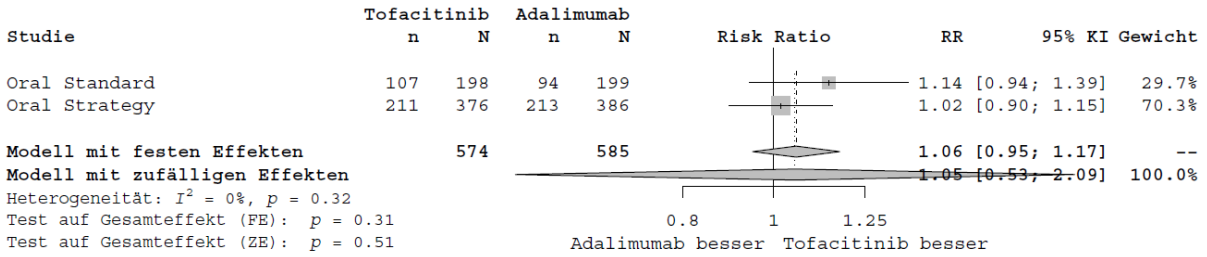


Abbildung 209: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

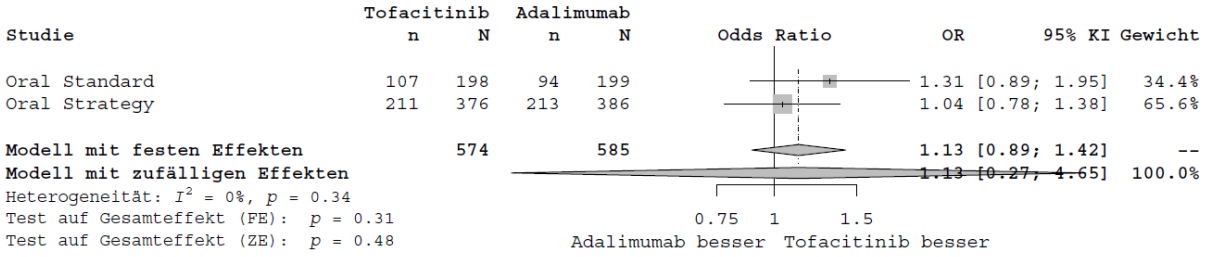


Abbildung 210: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

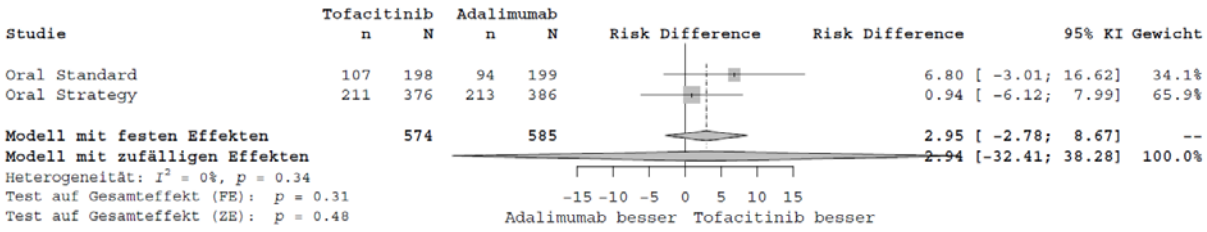


Abbildung 211: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

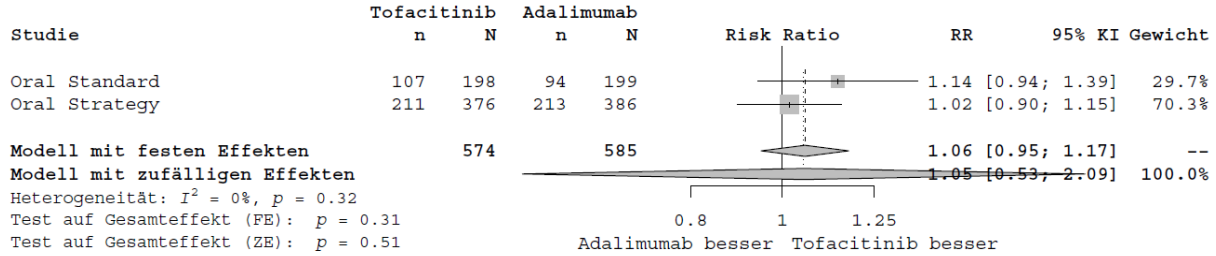


Abbildung 212: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

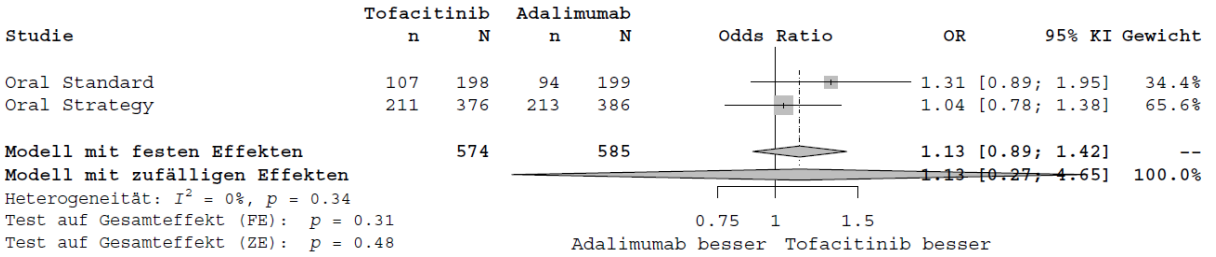


Abbildung 213: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

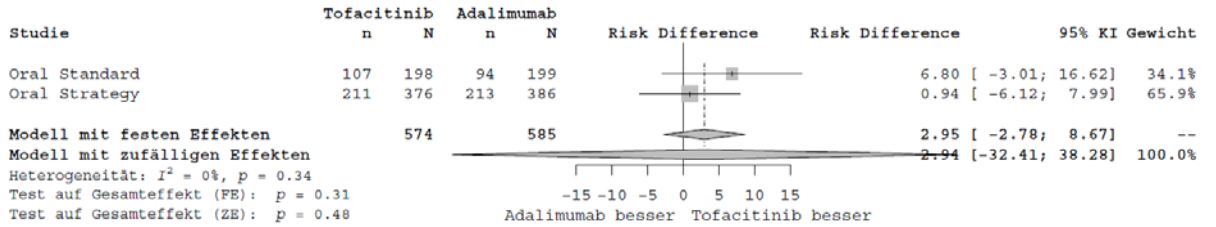


Abbildung 214: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	20/193 (10,4)	17/197 (8,6)	1,20 [0,65–2,22], p = 0,560 1,22 [0,62–2,41], p = 0,560 1,73% [-4,09%–7,55%], p = 0,559
ORAL STRATEGY	49/376 (13,0)	47/386 (12,2)	1,07 [0,74–1,56], p = 0,722 1,08 [0,70–1,66], p = 0,722 0,86% [-3,86%–5,57%], p = 0,722
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,11 [0,80–1,52], p = 0,540 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	19/148 (12,8)	17/158 (10,8)	1,19 [0,65–2,21], p = 0,573 1,22 [0,61–2,45], p = 0,573 2,08% [-5,16%–9,32%], p = 0,574
ORAL STRATEGY	48/311 (15,4)	46/317 (14,5)	1,06 [0,73–1,54], p = 0,746 1,08 [0,69–1,67], p = 0,746 0,92% [-4,66%–6,50%], p = 0,746
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,10 [0,80–1,51], p = 0,566 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	23/193 (11,9)	20/197 (10,2)	1,17 [0,67–2,07], p = 0,579 1,20 [0,63–2,26], p = 0,578 1,76% [-4,45%–7,98%], p = 0,578
ORAL STRATEGY	49/316 (15,5)	47/327 (14,4)	1,08 [0,75–1,56], p = 0,687 1,09 [0,71–1,69], p = 0,687 1,13% [-4,38%–6,65%], p = 0,687
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,11 [0,81–1,51], p = 0,518 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	19/198 (9,6)	17/199 (8,5)	1,12 [0,60–2,10], p = 0,715 1,14 [0,57–2,26], p = 0,715 1,05% [-4,60%–6,70%], p = 0,715
ORAL STRATEGY	48/376 (12,8)	46/386 (11,9)	1,07 [0,73–1,56], p = 0,722 1,08 [0,70–1,67], p = 0,722 0,85% [-3,82%–5,52%], p = 0,722
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,09 [0,79–1,50], p = 0,620 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	19/198 (9,6)	17/199 (8,5)	1,12 [0,60–2,10], p = 0,715 1,14 [0,57–2,26], p = 0,715 1,05% [-4,60%–6,70%], p = 0,715
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	24/198 (12,1)	21/199 (10,6)	1,15 [0,66–1,99], p = 0,623 1,17 [0,63–2,18], p = 0,622 1,57% [-4,67%–7,80%], p = 0,622
ORAL STRATEGY	57/376 (15,2)	56/386 (14,5)	1,04 [0,74–1,47], p = 0,800 1,05 [0,71–1,57], p = 0,800 0,65% [-4,40%–5,70%], p = 0,800
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,07 [0,80–1,43], p = 0,632 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	24/198 (12,1)	21/199 (10,6)	1,15 [0,66–1,99], p = 0,623 1,17 [0,63–2,18], p = 0,622 1,57% [-4,67%–7,80%], p = 0,622
ORAL STRATEGY	57/376 (15,2)	56/386 (14,5)	1,04 [0,74–1,47], p = 0,800 1,05 [0,71–1,57], p = 0,800 0,65% [-4,40%–5,70%], p = 0,800
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,07 [0,80–1,43], p = 0,632 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, EULAR = *European League Against Rheumatism*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich der ACR/EULAR (Boolean)-Remission zeigte sich trotz geringfügig höheren Remissionsraten im Tofacitinib-Behandlungsarm weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Dieser Effekt konnte ebenso innerhalb der Sensitivitätsanalysen beobachtet werden und unterstützt das Ergebnis der Primäranalyse.

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

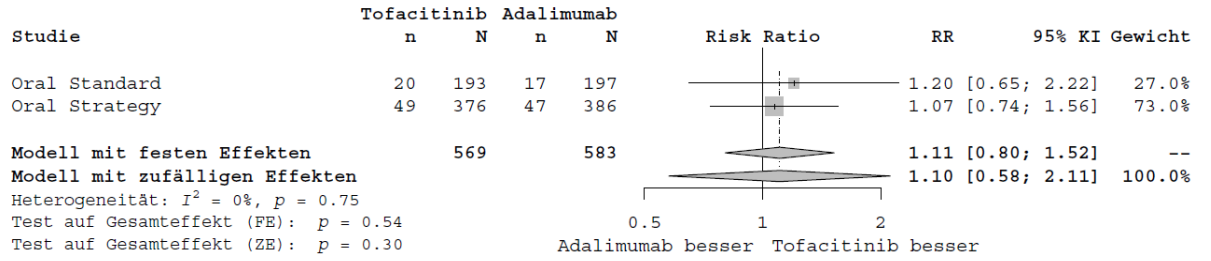


Abbildung 215: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

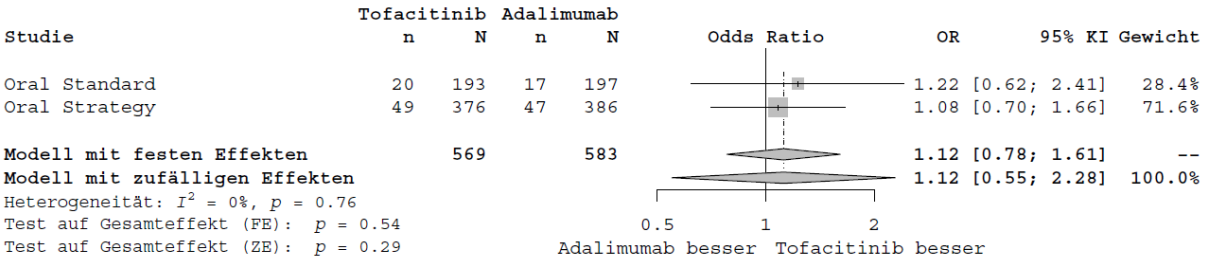


Abbildung 216: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

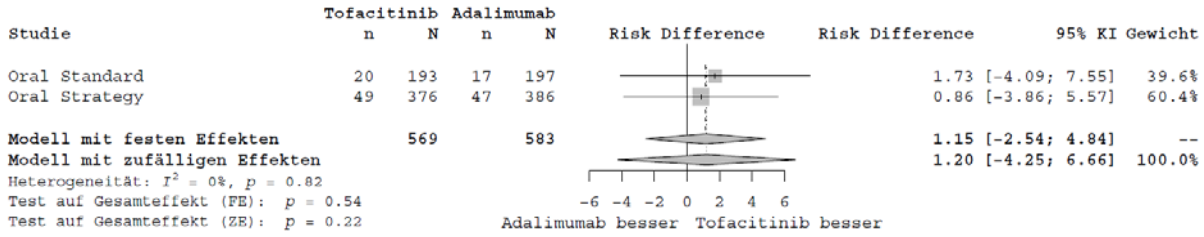


Abbildung 217: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Für den Endpunkt „ACR/EULAR-Remission“ konnte weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mit Tofacitinib+MTX bzw. Adalimumab+MTX behandelten Patienten festgestellt werden. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 221 bis Abbildung 235).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

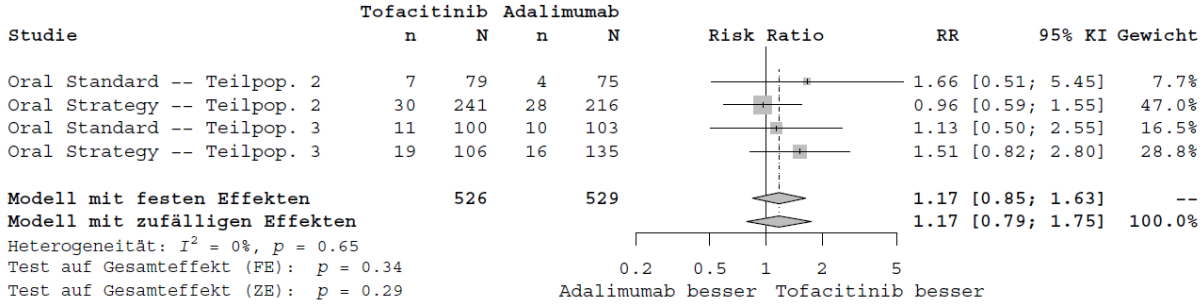


Abbildung 218: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

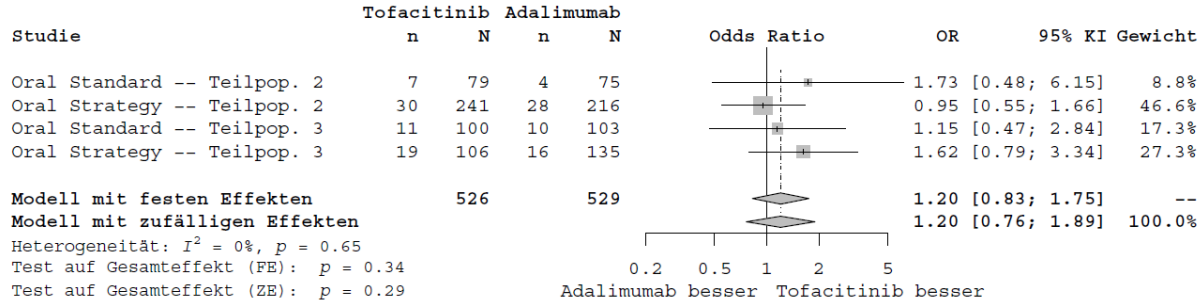


Abbildung 219: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

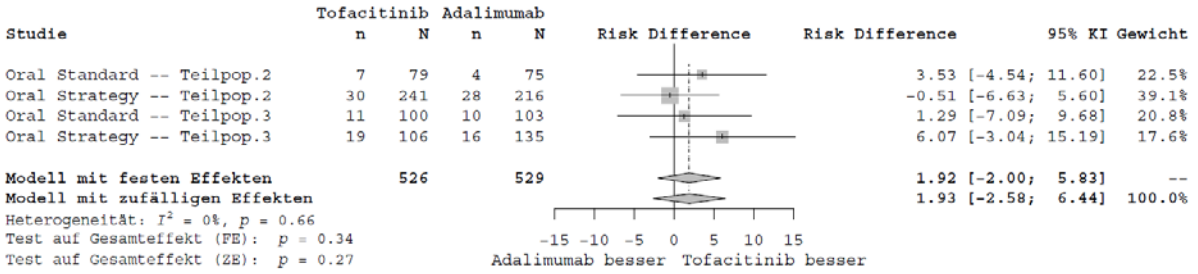


Abbildung 220: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich im Vergleich zur Gesamtpopulation kein abweichendes Ergebnis.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

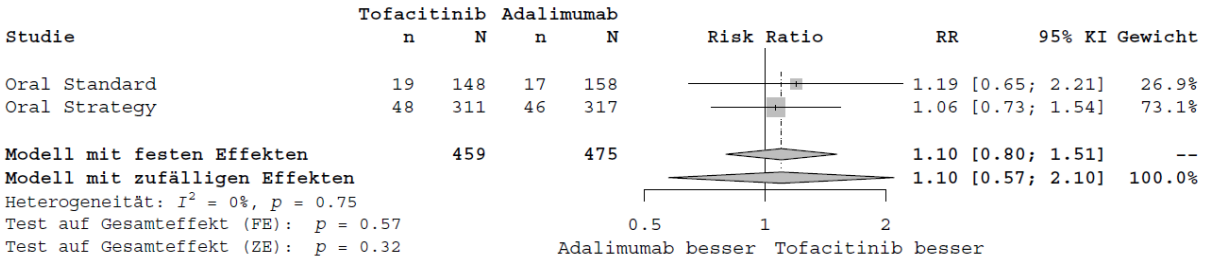


Abbildung 221: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

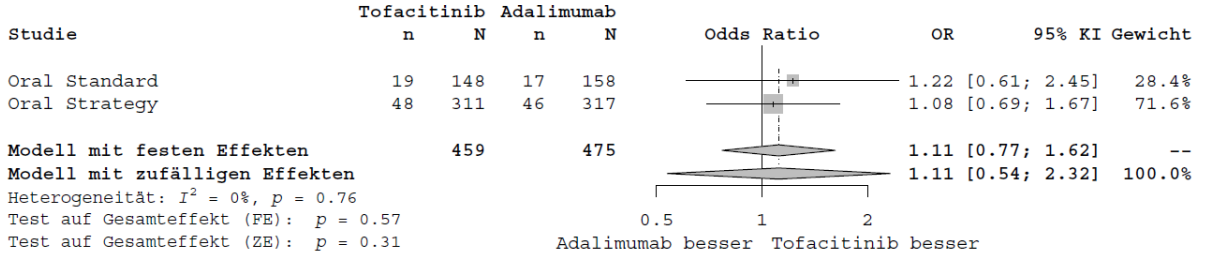


Abbildung 222: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

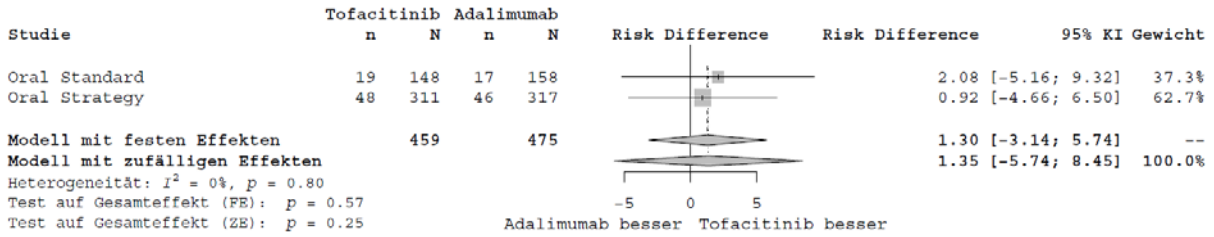


Abbildung 223: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

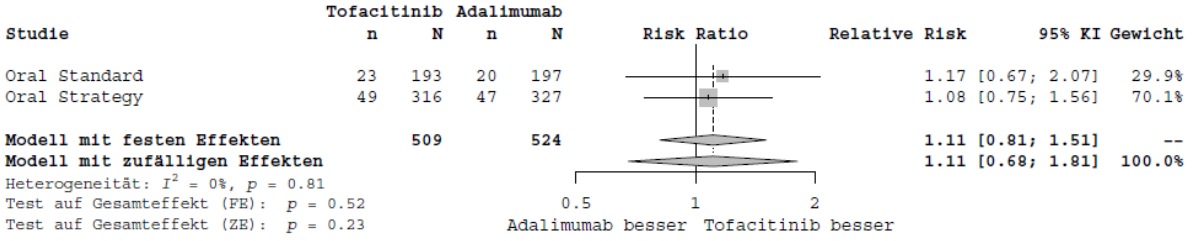


Abbildung 224: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

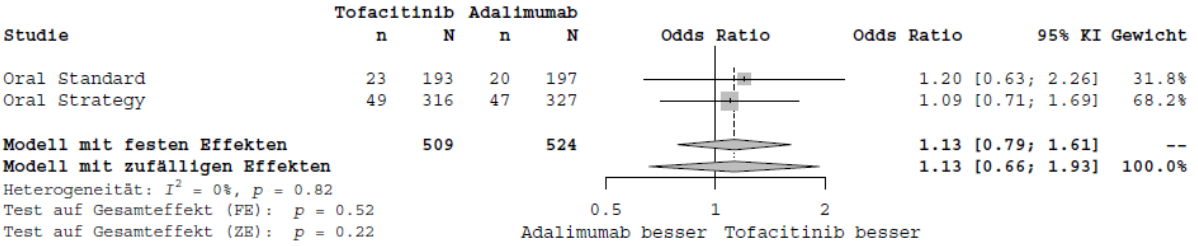


Abbildung 225: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

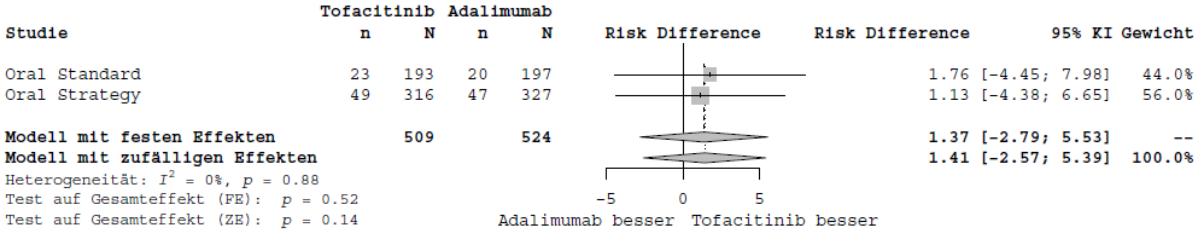


Abbildung 226: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

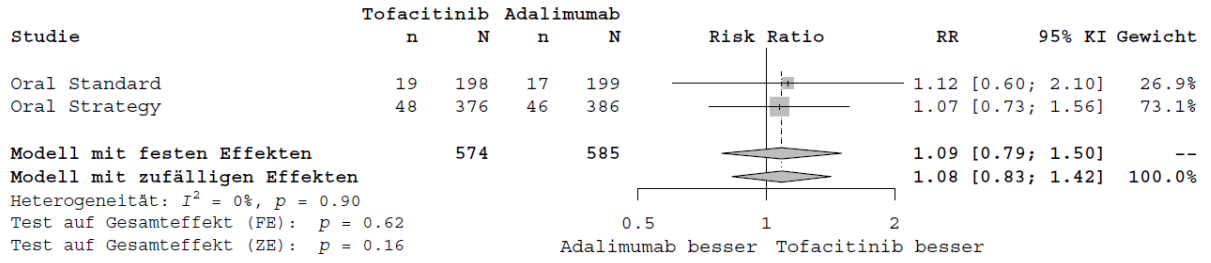


Abbildung 227: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

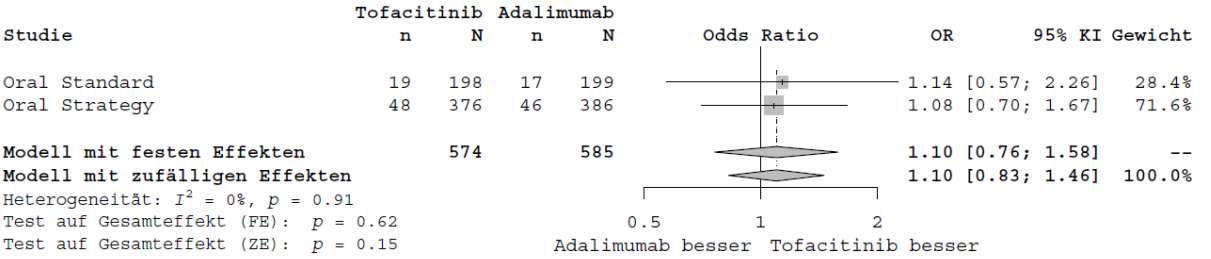


Abbildung 228: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

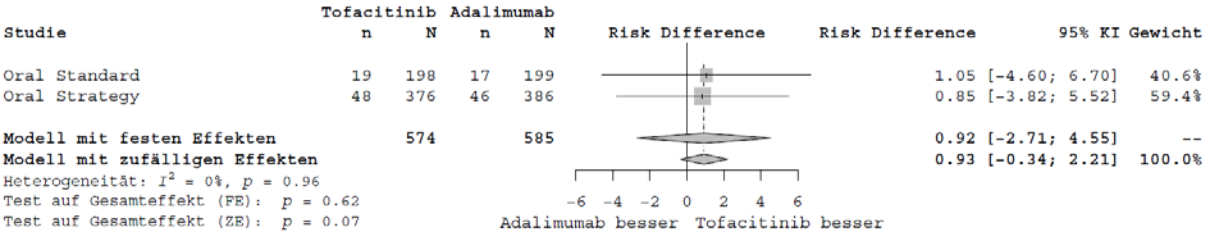


Abbildung 229: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

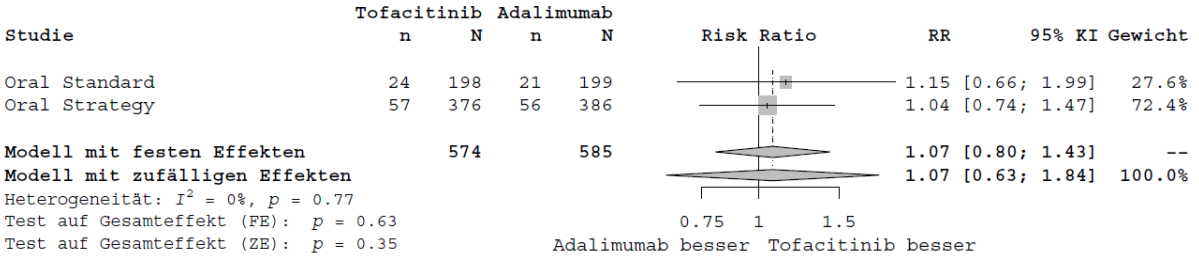


Abbildung 230: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

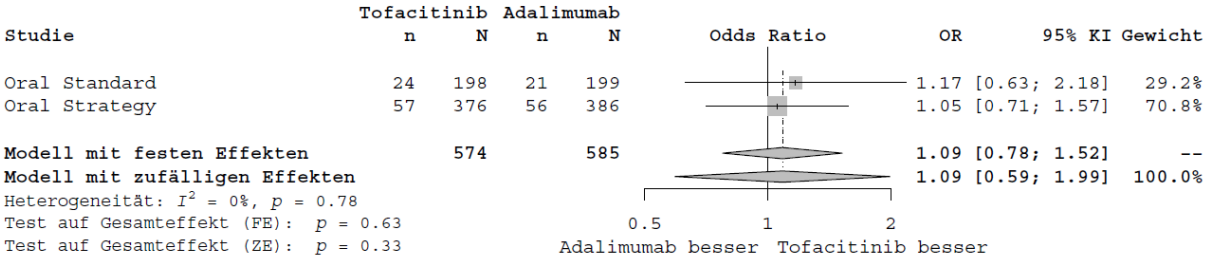


Abbildung 231: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

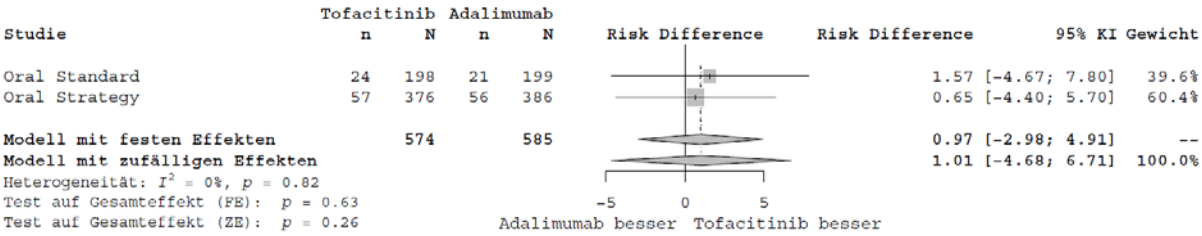


Abbildung 232: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

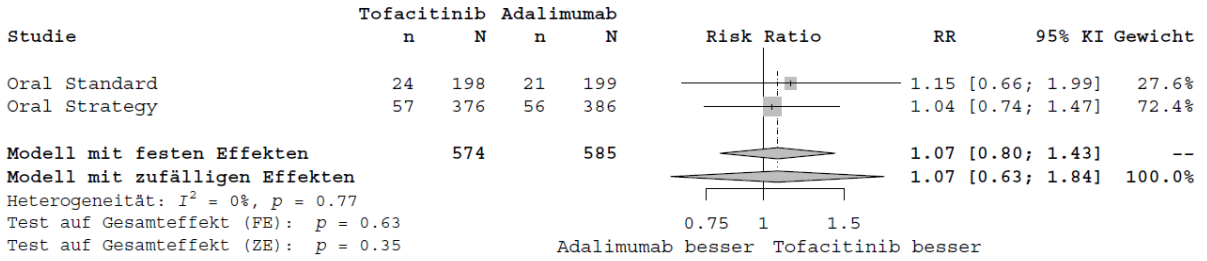


Abbildung 233: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

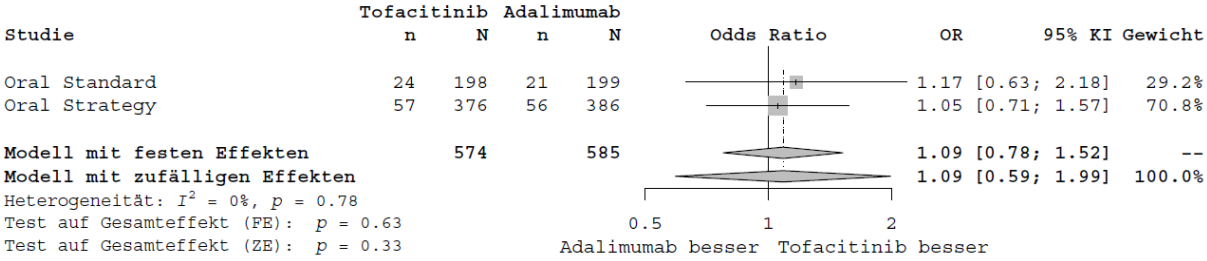


Abbildung 234: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

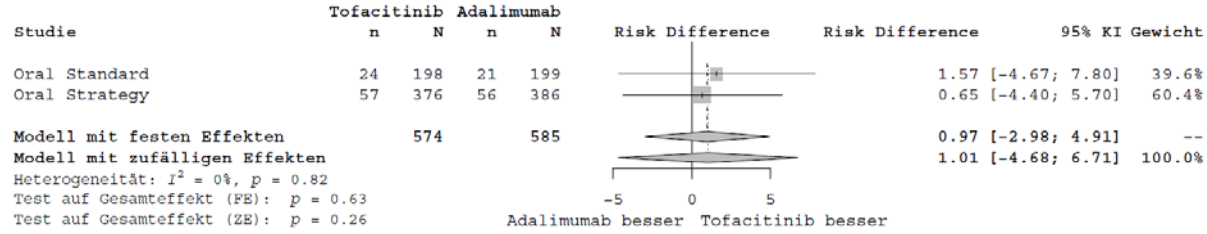


Abbildung 235: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt „SDAI“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkt „SDAI“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der SDAI ist ein Summenscore für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) • 5. CRP-Wert Die Einzelkomponenten und somit auch der SDAI wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der SDAI hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 86 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • SDAI ≤ 3,3 („Remission“) • SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der SDAI ist ein Summenscore für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) • 5. CRP-Wert Die Einzelkomponenten und somit auch der SDAI wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der SDAI hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 86 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • SDAI ≤ 3,3 („Remission“) • SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als

Studie	Operationalisierung
	Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpuntk „SDAI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus fünf Einzelkomponenten zusammen, die bezüglich des Verzerrungspotenzials einheitlich eingestuft werden können.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „SDAI ≤ 3,3 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	28/193 (14,5)	25/197 (12,7)	1,14 [0,69–1,89], p = 0,601 1,17 [0,65–2,09], p = 0,601 1,82% [-4,99%–8,62%], p = 0,601
ORAL STRATEGY	61/376 (16,2)	62/386 (16,1)	1,01 [0,73–1,40], p = 0,952 1,01 [0,69–1,49], p = 0,952 0,16% [-5,06%–5,39%], p = 0,952
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,05 [0,80–1,38], p = 0,733 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	27/145 (18,6)	23/155 (14,8)	1,25 [0,76–2,09], p = 0,381 1,31 [0,71–2,41], p = 0,381 3,78% [-4,67%–12,24%], p = 0,381
ORAL STRATEGY	59/311 (19,0)	60/316 (19,0)	1,00 [0,72–1,38], p = 0,996 1,00 [0,67–1,49], p = 0,996 -0,02% [-6,16%–6,12%], p = 0,996
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,07 [0,81–1,40], p = 0,633 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	32/193 (16,6)	28/197 (14,2)	1,17 [0,73–1,86], p = 0,518 1,20 [0,69–2,08], p = 0,518 2,37% [-4,80%–9,53%], p = 0,517
ORAL STRATEGY	61/316 (19,3)	62/327 (19,0)	1,02 [0,74–1,40], p = 0,912 1,02 [0,69–1,51], p = 0,912 0,34% [-5,74%–6,43%], p = 0,912
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,06 [0,82–1,38], p = 0,641 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	27/198 (13,6)	23/199 (11,6)	1,18 [0,70–1,98], p = 0,533 1,21 [0,67–2,19], p = 0,533 2,08% [-4,45%–8,60%], p = 0,532
ORAL STRATEGY	59/376 (15,7)	60/386 (15,5)	1,01 [0,73–1,40], p = 0,955 1,01 [0,68–1,50], p = 0,955 0,15% [-5,01%–5,30%], p = 0,955
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,06 [0,80–1,40], p = 0,696 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	27/198 (13,6)	23/199 (11,6)	1,18 [0,70–1,98], p = 0,533 1,21 [0,67–2,19], p = 0,533 2,08% [-4,45%–8,60%], p = 0,532
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	35/198 (17,7)	30/199 (15,1)	1,17 [0,75–1,83], p = 0,484 1,21 [0,71–2,06], p = 0,484 2,60% [-4,68%–9,88%], p = 0,484
ORAL STRATEGY	71/376 (18,9)	73/386 (18,9)	1,00 [0,74–1,34], p = 0,992 1,00 [0,69–1,43], p = 0,992 -0,03% [-5,59%–5,53%], p = 0,992
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,05 [0,82–1,34], p = 0,699 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	35/198 (17,7)	30/199 (15,1)	1,17 [0,75–1,83], p = 0,484 1,21 [0,71–2,06], p = 0,484 2,60% [-4,68%–9,88%], p = 0,484
ORAL STRATEGY	71/376 (18,9)	73/386 (18,9)	1,00 [0,74–1,34], p = 0,992 1,00 [0,69–1,43], p = 0,992 -0,03% [-5,59%–5,53%], p = 0,992
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,05 [0,82–1,34], p = 0,699 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SDAI = *Simplified Disease Activity Index*, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Für den Endpunkt „SDAI ≤ 3,3 (Remission)“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Responderraten waren in beiden Armen in etwa vergleichbar.

Die Ergebnisse werden anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

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

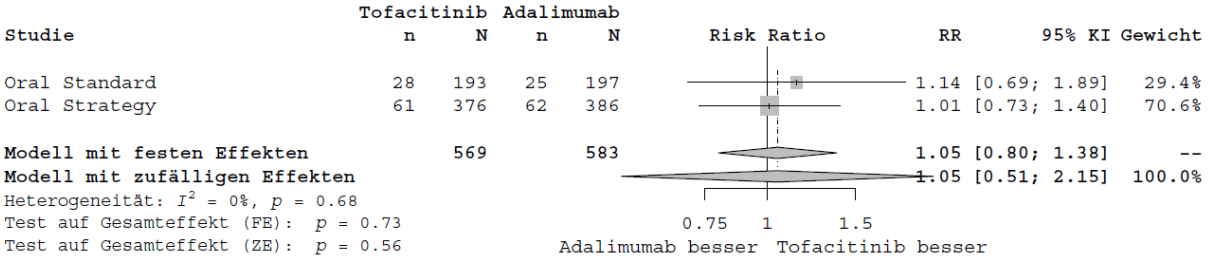


Abbildung 236: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

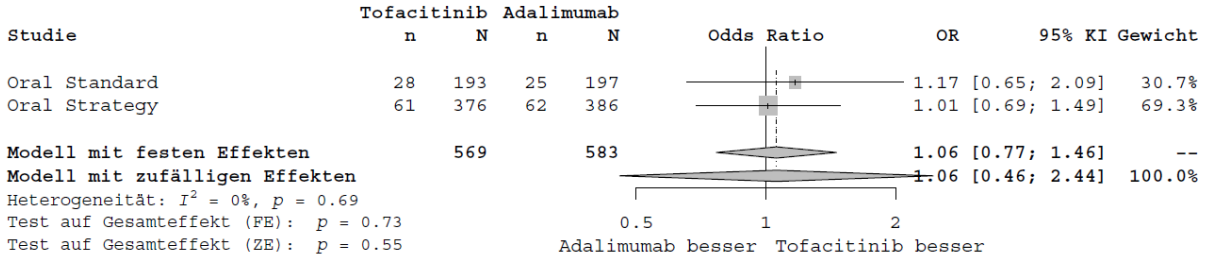


Abbildung 237: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

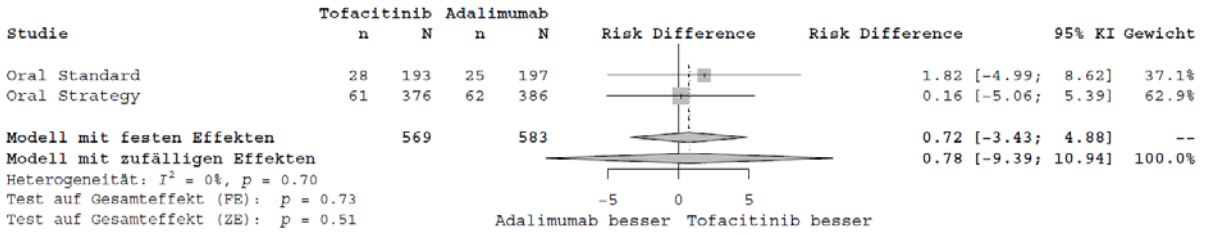


Abbildung 238: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY ergab sich auch für die Meta-Analyse zum SDAI ≤ 3,3 (Remission) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 242 bis Abbildung 256). Die Meta-Analysen wiesen keinerlei Heterogenität auf.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

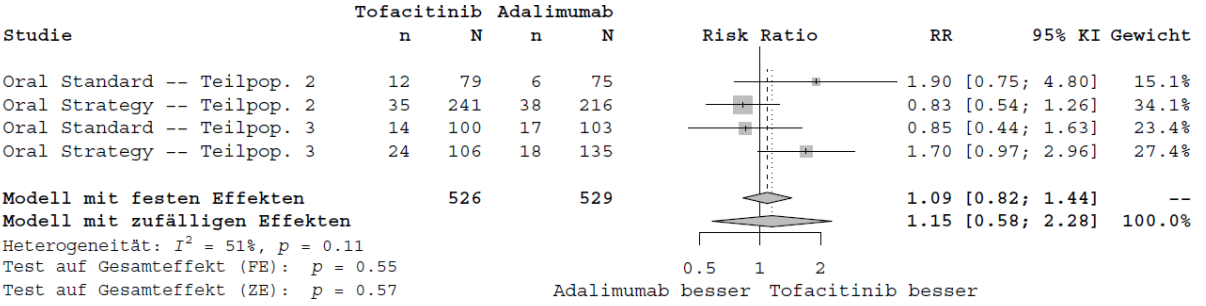


Abbildung 239: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

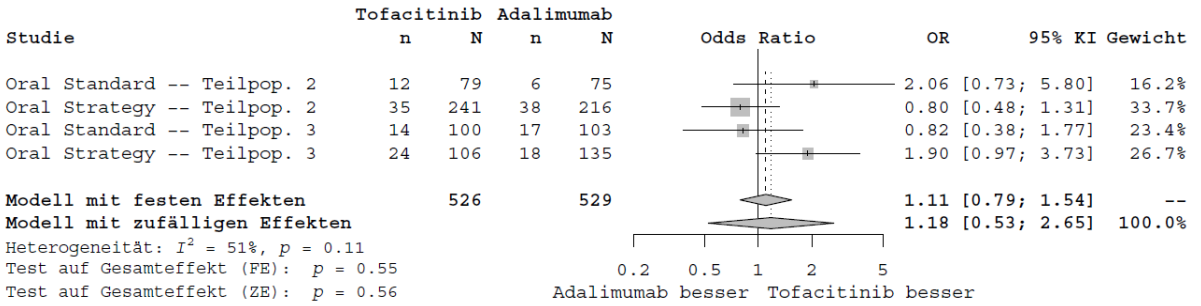


Abbildung 240: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

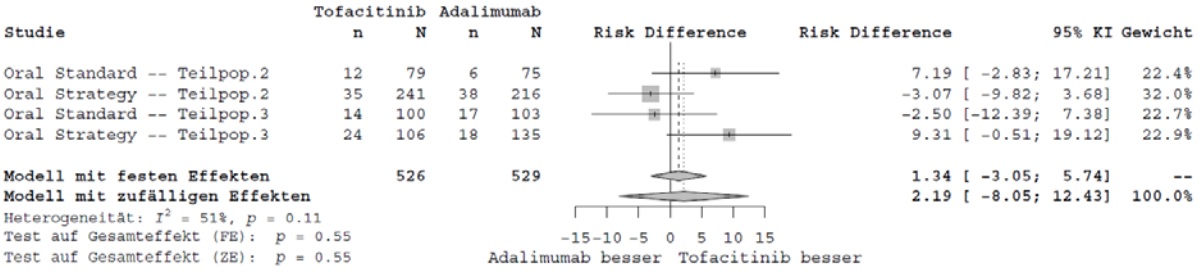


Abbildung 241: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

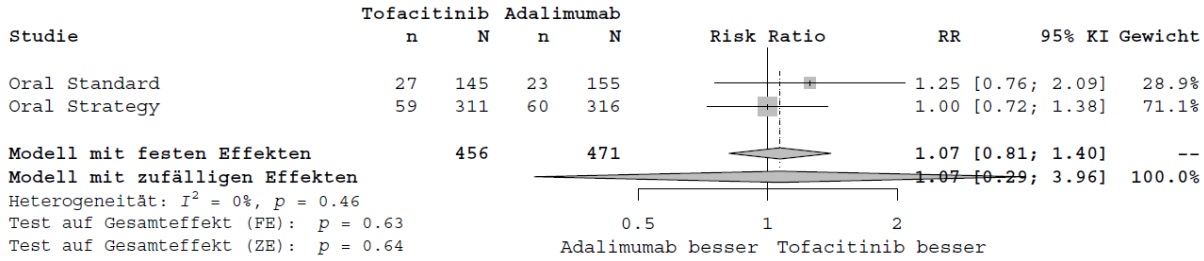


Abbildung 242: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

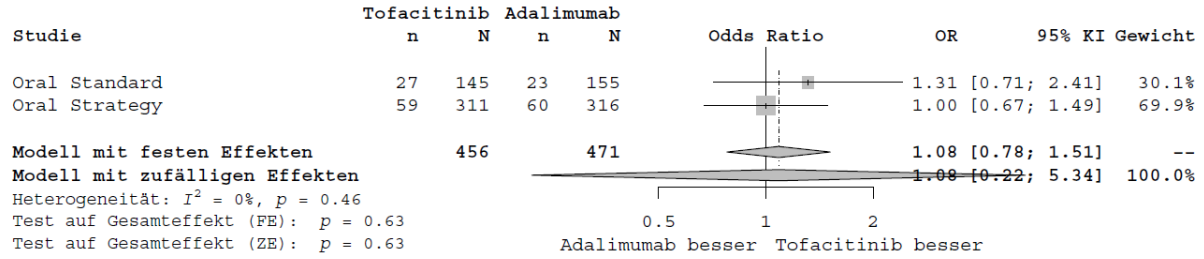


Abbildung 243: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

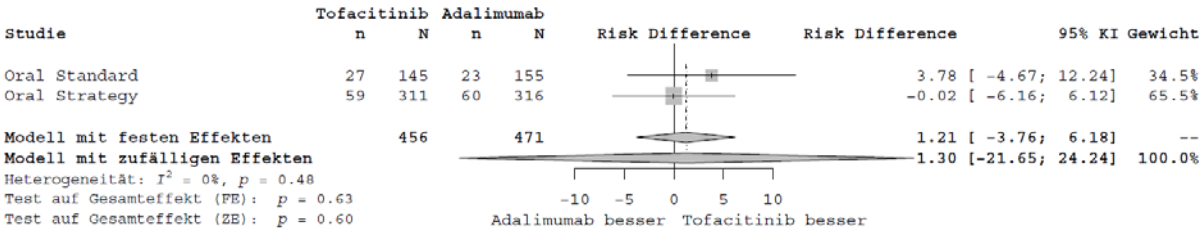


Abbildung 244: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

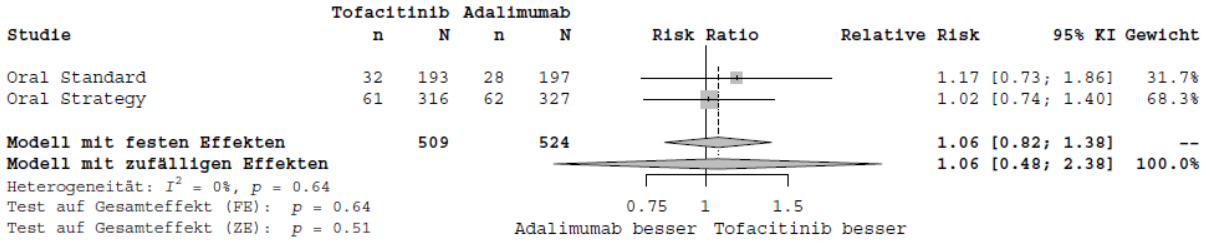


Abbildung 245: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

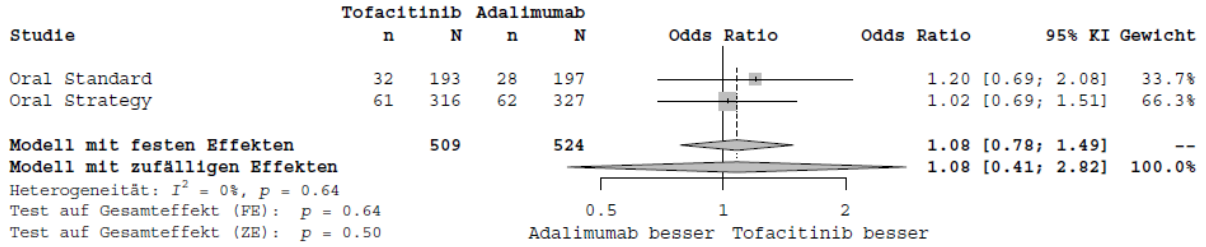


Abbildung 246: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

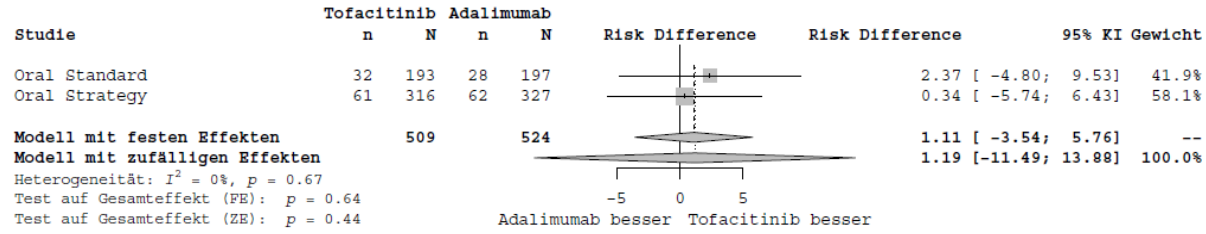


Abbildung 247: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

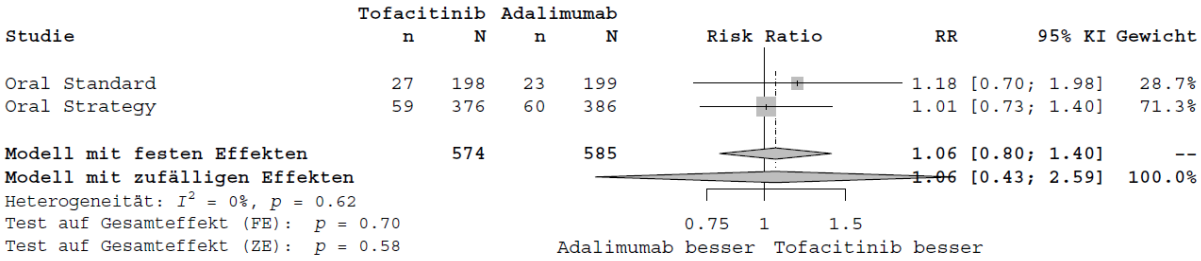


Abbildung 248: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

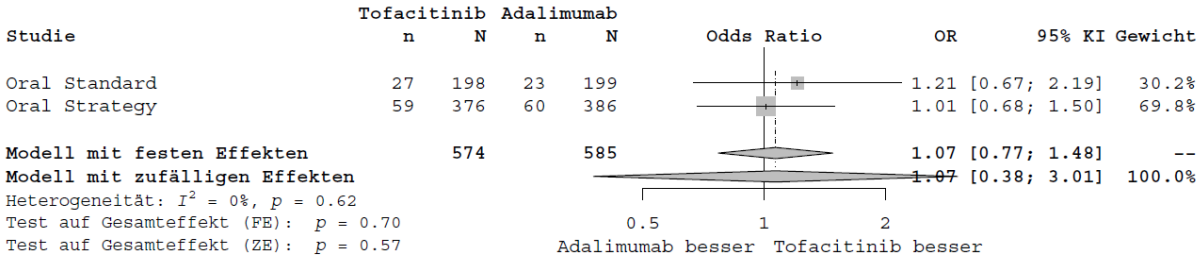


Abbildung 249: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

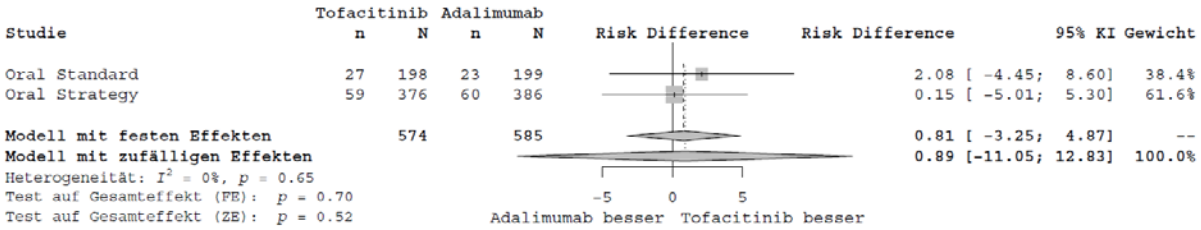


Abbildung 250: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

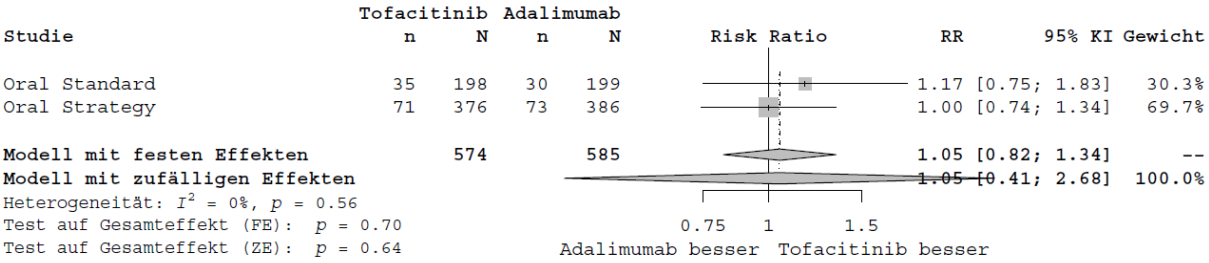


Abbildung 251: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

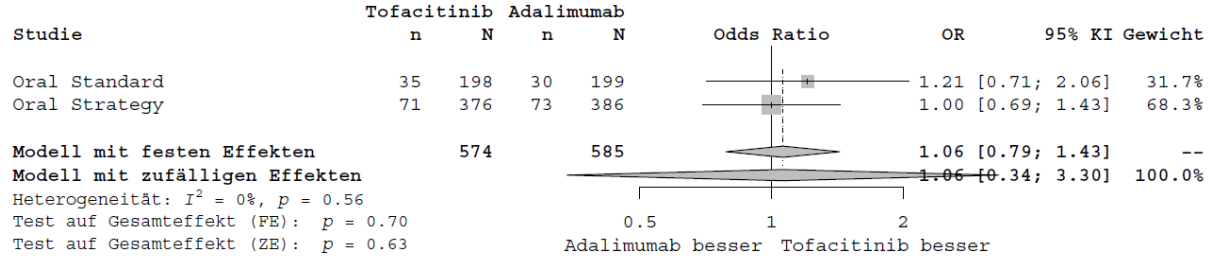


Abbildung 252: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

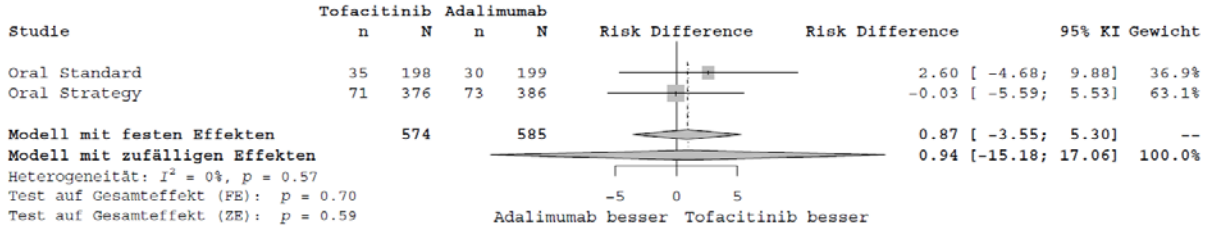


Abbildung 253: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

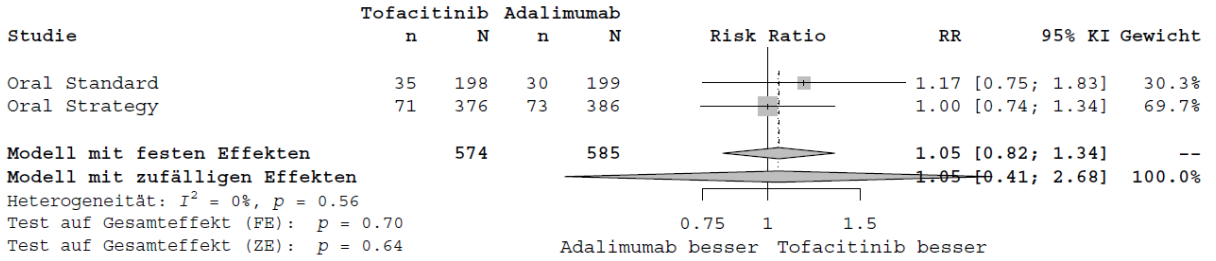


Abbildung 254: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

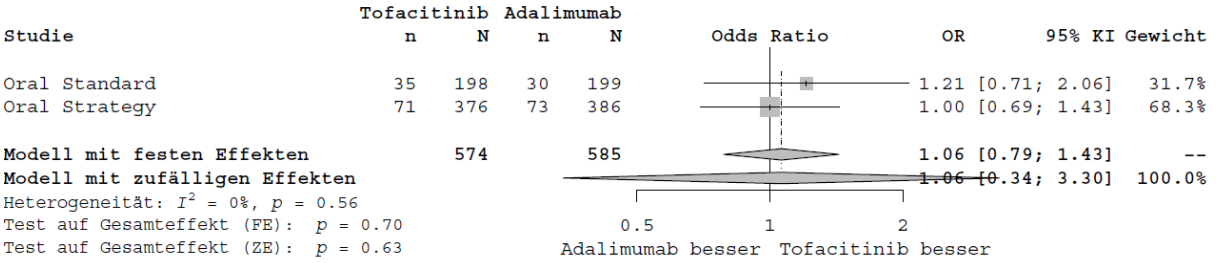


Abbildung 255: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

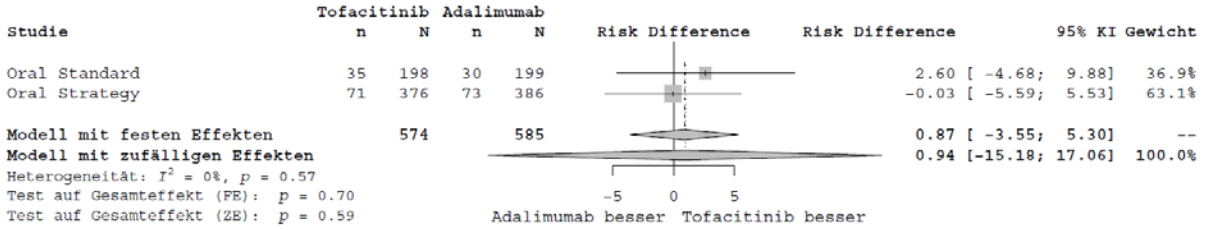


Abbildung 256: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	88/193 (45,6)	75/197 (38,1)	1,20 [0,95–1,52], p = 0,133 1,36 [0,91–2,04], p = 0,132 7,52% [-2,24%–17,29%], p = 0,131
ORAL STRATEGY	187/376 (49,7)	204/386 (52,9)	0,94 [0,82–1,08], p = 0,390 0,88 [0,66–1,17], p = 0,390 -3,12% [-10,21%–3,98%], p = 0,389
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,90–1,14], p = 0,868 I^2 = 67 %
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	85/145 (58,6)	73/155 (47,1)	1,24 [1,00–1,54], p = 0,047 1,59 [1,01–2,51], p = 0,046 11,52% [0,30%–22,75%], p = 0,044
ORAL STRATEGY	182/311 (58,5)	198/316 (62,7)	0,93 [0,82–1,06], p = 0,290 0,84 [0,61–1,16], p = 0,289 -4,14% [-11,78%–3,51%], p = 0,289
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,91–1,13], p = 0,775 I^2 = 80 %
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	99/193 (51,3)	84/197 (42,6)	1,20 [0,97–1,49], p = 0,088 1,42 [0,95–2,11], p = 0,087 8,66% [-1,21%–18,53%], p = 0,086
ORAL STRATEGY	187/316 (59,2)	204/327 (62,4)	0,95 [0,84–1,07], p = 0,405 0,87 [0,64–1,20], p = 0,405 -3,21% [-10,75%–4,34%], p = 0,405
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,92–1,14], p = 0,679 I^2 = 73 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	85/198 (42,9)	73/199 (36,7)	1,17 [0,92–1,49], p = 0,205 1,30 [0,87–1,94], p = 0,204 6,25% [-3,37%–15,86%], p = 0,203
ORAL STRATEGY	182/376 (48,4)	198/386 (51,3)	0,94 [0,82–1,09], p = 0,425 0,89 [0,67–1,18], p = 0,425 -2,89% [-9,99%–4,21%], p = 0,425
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,89–1,14], p = 0,935 I^2 = 56 %
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	85/198 (42,9)	73/199 (36,7)	1,17 [0,92–1,49], p = 0,205 1,30 [0,87–1,94], p = 0,204 6,25% [-3,37%–15,86%], p = 0,203
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	110/198 (55,6)	94/199 (47,2)	1,18 [0,97–1,43], p = 0,099 1,40 [0,94–2,07], p = 0,098 8,32% [-1,48%–18,12%], p = 0,096
ORAL STRATEGY	223/376 (59,3)	242/386 (62,7)	0,95 [0,84–1,06], p = 0,339 0,87 [0,65–1,16], p = 0,338 -3,39% [-10,31%–3,54%], p = 0,338
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,92–1,12], p = 0,829 I^2 = 73 %
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	110/198 (55,6)	94/199 (47,2)	1,18 [0,97–1,43], p = 0,099 1,40 [0,94–2,07], p = 0,098 8,32% [-1,48%–18,12%], p = 0,096
ORAL STRATEGY	220/376 (58,5)	239/386 (61,9)	0,94 [0,84–1,06], p = 0,337 0,87 [0,65–1,16], p = 0,337 -3,41% [-10,35%–3,54%], p = 0,337
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,92–1,12], p = 0,833 I^2 = 73 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SDAI = *Simplified Disease Activity Index*, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In der Responderanalyse zum SDAI ≤ 11 zur Krankheitsaktivität ergab sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Mit Ausnahme des statistisch signifikanten Unterschiedes zugunsten von Tofacitinib+MTX innerhalb der Studie ORAL STANDARD auf Basis keiner Imputation für alle drei Effektschätzer (RR = 1,24, 95 %-KI [1,00–1,54], p = 0,047), wurden die Ergebnisse der Primäranalyse anhand der Sensitivitätsanalysen bestätigt.

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

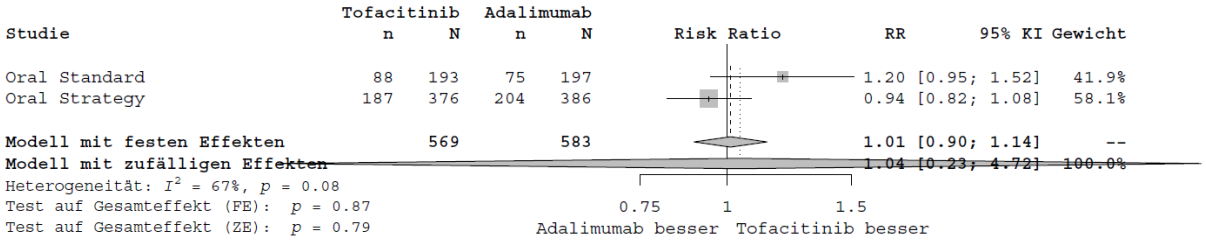


Abbildung 257: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

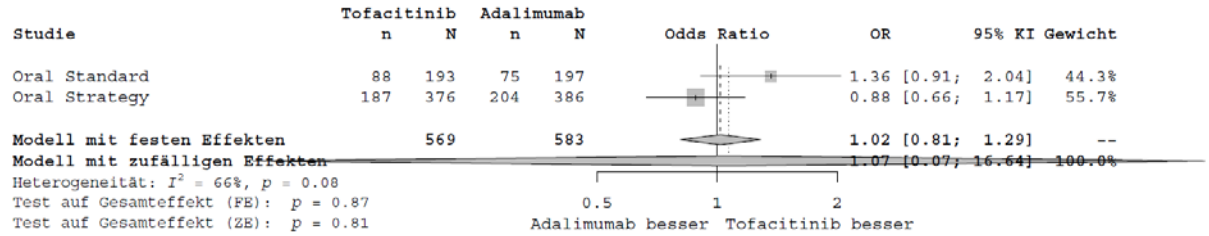


Abbildung 258: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

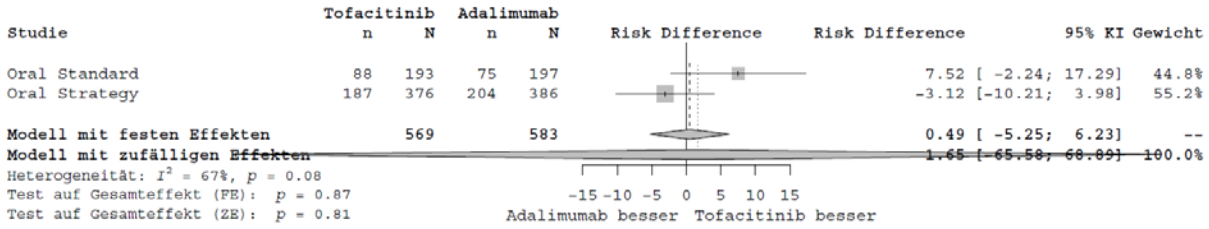


Abbildung 259: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Meta-Analyse weist mit I^2 = 67 % eine substantielle Heterogenität auf. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 263 bis Abbildung 277).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

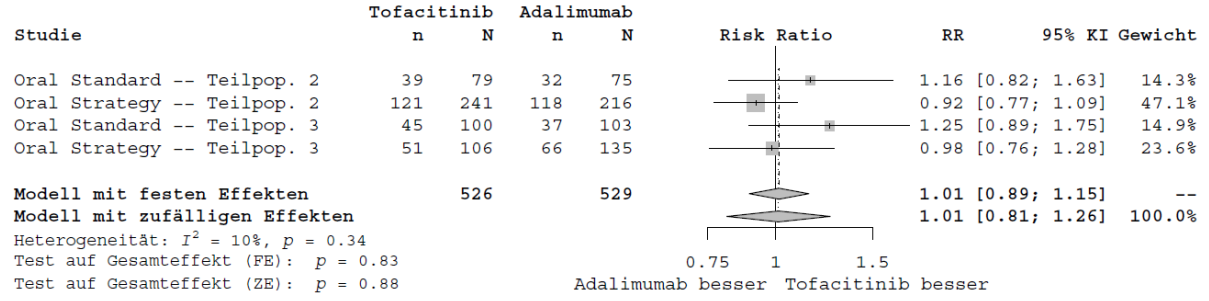


Abbildung 260: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

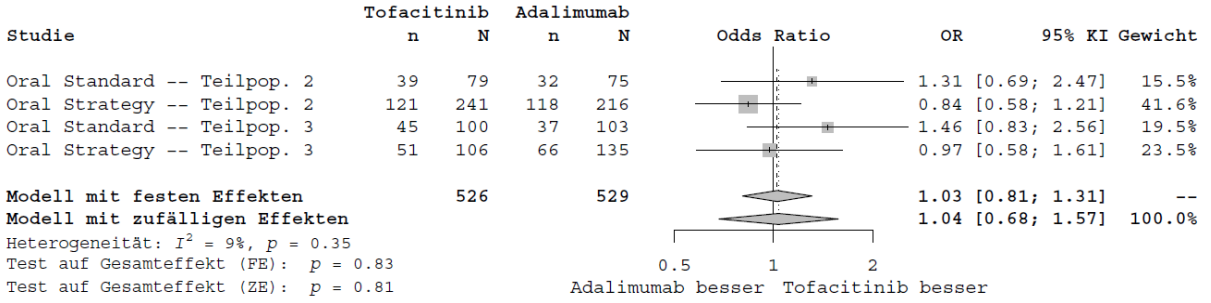


Abbildung 261: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

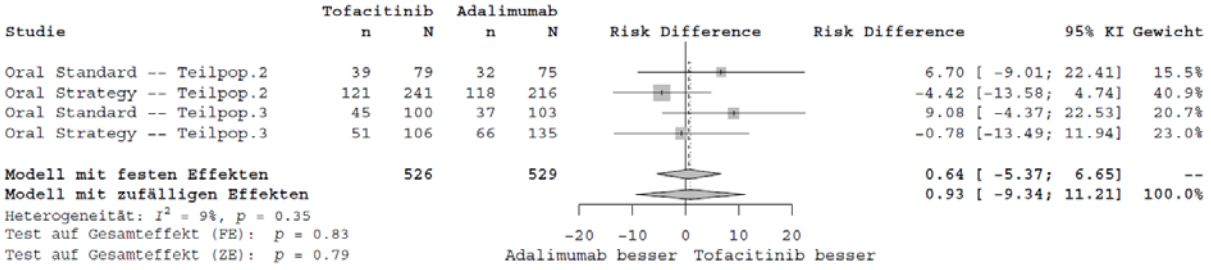


Abbildung 262: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – analog zur Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

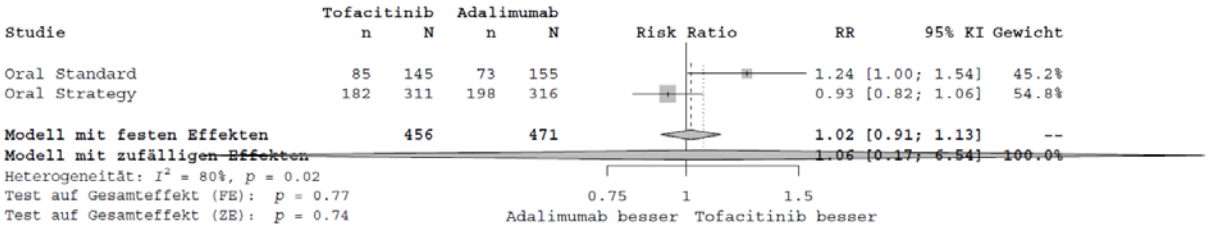


Abbildung 263: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

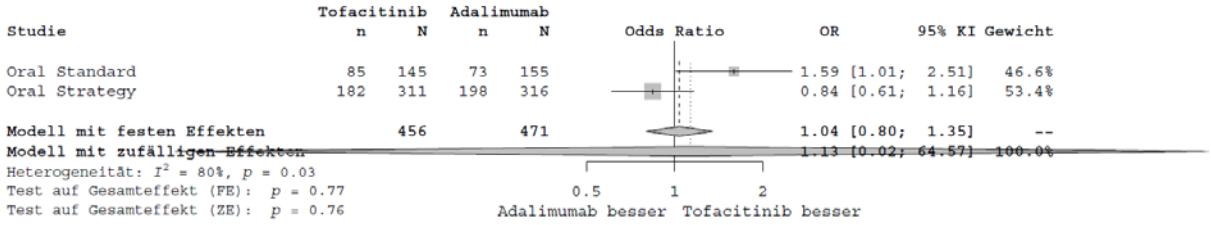


Abbildung 264: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

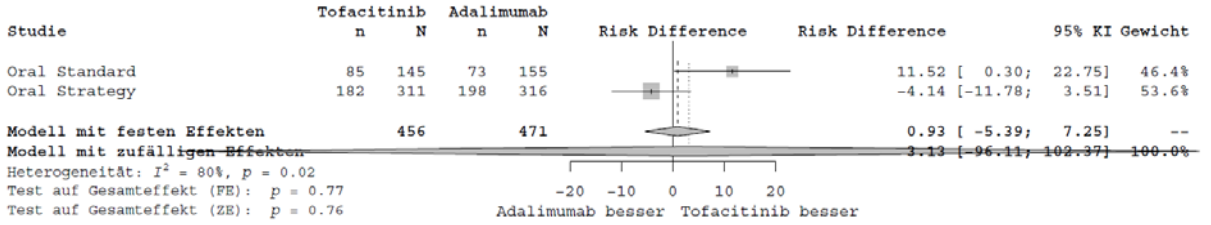


Abbildung 265: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

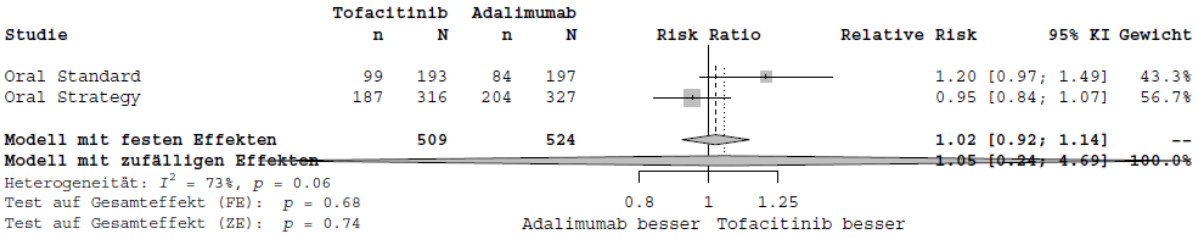


Abbildung 266: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

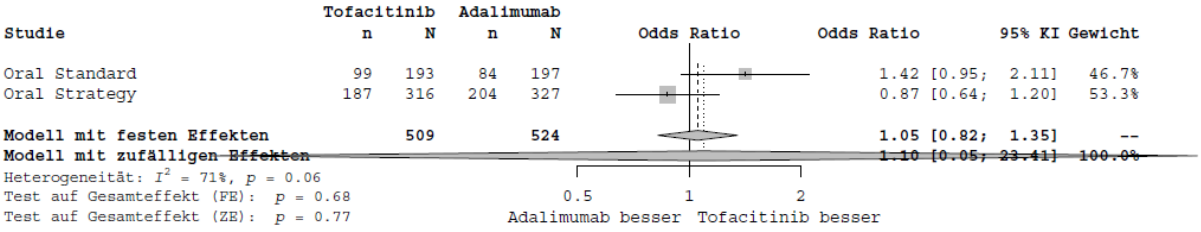


Abbildung 267: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

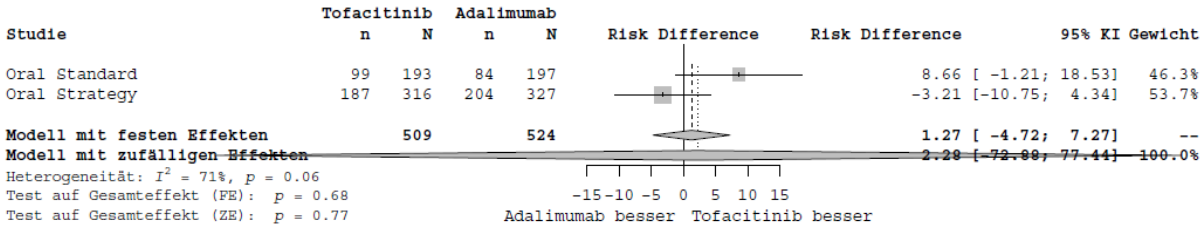


Abbildung 268: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

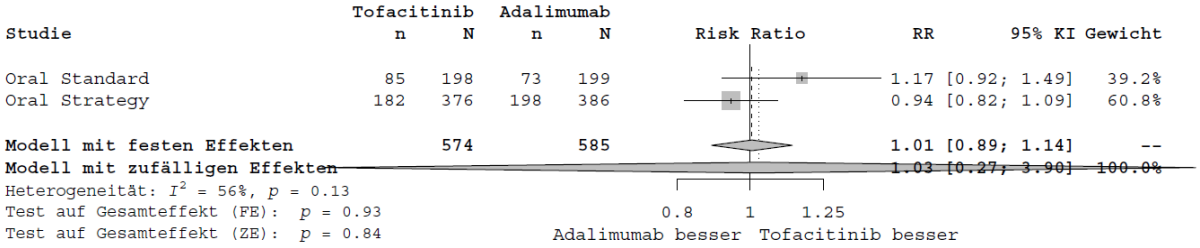


Abbildung 269: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

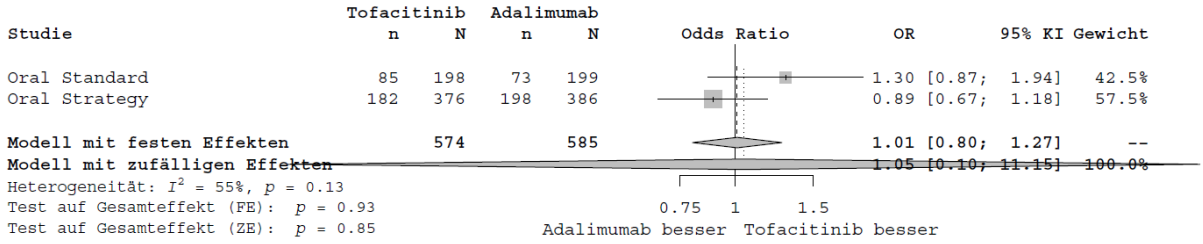


Abbildung 270: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

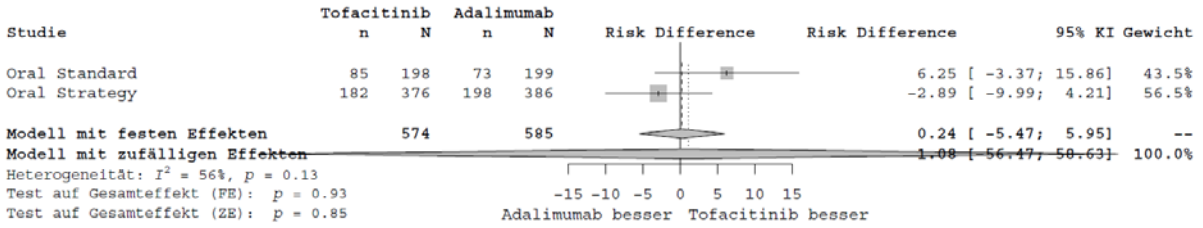


Abbildung 271: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

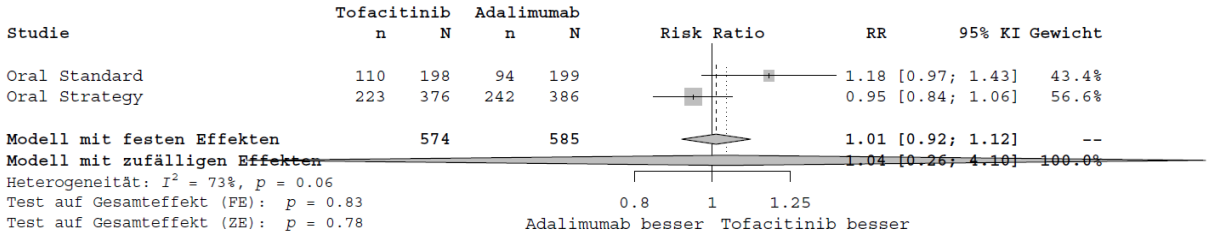


Abbildung 272: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

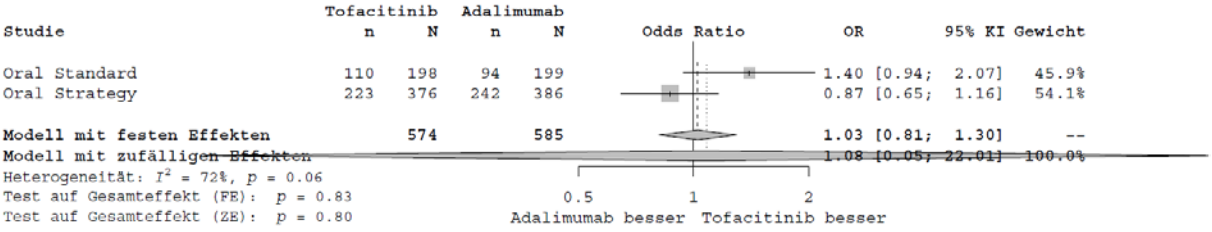


Abbildung 273: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

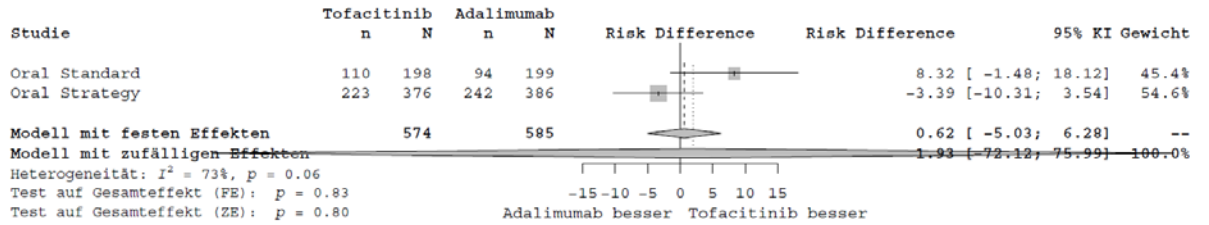


Abbildung 274: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

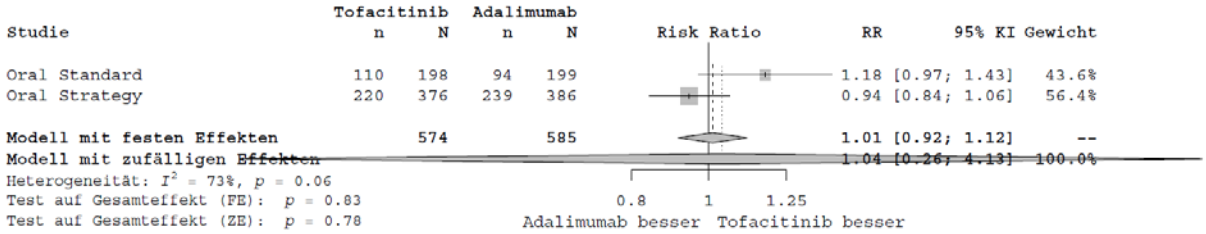


Abbildung 275: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

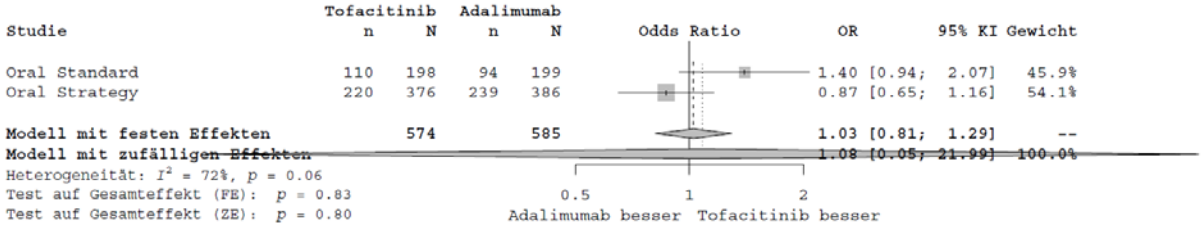


Abbildung 276: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

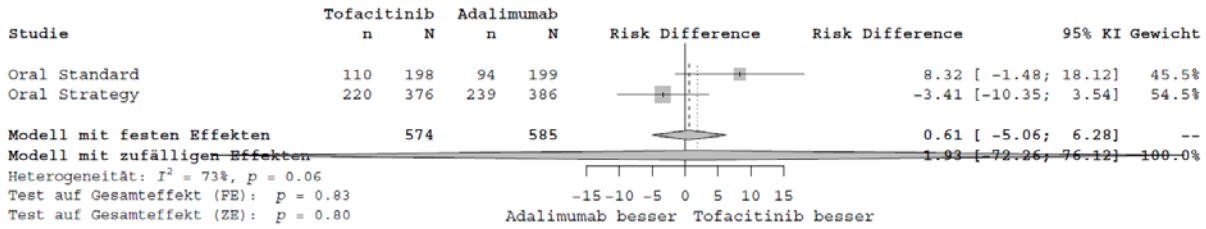


Abbildung 277: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

4.3.1.3.1.2.6 Endpunkt „CDAI“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „CDAI“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der CDAI ist ein Summenscore für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der im klinischen Alltag gegenüber dem SDAI bevorzugt angewendet wird, da die Notwenigkeit der Erhebung des CRP entfällt. Der CDAI setzt sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) Die Einzelkomponenten und somit auch der CDAI wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der CDAI hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 76 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • CDAI ≤ 2,8 (Remission) • CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der CDAI ist ein Summenscore für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der im klinischen Alltag gegenüber dem SDAI bevorzugt angewendet wird, da die Notwenigkeit der Erhebung des CRP entfällt. Der CDAI setzt sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) Die Einzelkomponenten und somit auch der CDAI wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der CDAI hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 76 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • CDAI ≤ 2,8 (Remission) • CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als

Studie	Operationalisierung
	Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „CDAI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus vier Einzelkomponenten zusammen, die bezüglich des Verzerrungspotenzials einheitlich eingestuft werden können.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „CDAI ≤ 2,8 (Remission)" nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	28/193 (14,5)	23/197 (11,7)	1,24 [0,74–2,08], p = 0,408 1,28 [0,71–2,32], p = 0,408 2,83% [-3,86%–9,53%], p = 0,407
ORAL STRATEGY	70/376 (18,6)	65/386 (16,8)	1,11 [0,81–1,50], p = 0,521 1,13 [0,78–1,64], p = 0,521 1,78% [-3,65%–7,20%], p = 0,521
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,14 [0,88–1,49], p = 0,324 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	27/146 (18,5)	22/155 (14,2)	1,30 [0,78–2,18], p = 0,314 1,37 [0,74–2,54], p = 0,314 4,30% [-4,06%–12,66%], p = 0,313
ORAL STRATEGY	68/311 (21,9)	63/316 (19,9)	1,10 [0,81–1,49], p = 0,553 1,12 [0,76–1,65], p = 0,553 1,93% [-4,44%–8,29%], p = 0,553
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,15 [0,88–1,49], p = 0,299 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	32/193 (16,6)	25/197 (12,7)	1,31 [0,81–2,12], p = 0,279 1,37 [0,78–2,41], p = 0,278 3,89% [-3,12%–10,90%], p = 0,277
ORAL STRATEGY	70/316 (22,2)	65/327 (19,9)	1,11 [0,83–1,50], p = 0,479 1,15 [0,78–1,68], p = 0,479 2,27% [-4,02%–8,57%], p = 0,479
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,17 [0,91–1,51], p = 0,233 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	27/198 (13,6)	22/199 (11,1)	1,23 [0,73–2,09], p = 0,436 1,27 [0,70–2,32], p = 0,435 2,58% [-3,89%–9,05%], p = 0,434
ORAL STRATEGY	68/376 (18,1)	63/386 (16,3)	1,11 [0,81–1,51], p = 0,519 1,13 [0,78–1,65], p = 0,519 1,76% [-3,60%–7,12%], p = 0,519
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,14 [0,87–1,49], p = 0,336 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	27/198 (13,6)	22/199 (11,1)	1,23 [0,73–2,09], p = 0,436 1,27 [0,70–2,32], p = 0,435 2,58% [-3,89%–9,05%], p = 0,434
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	34/198 (17,2)	28/199 (14,1)	1,22 [0,77–1,93], p = 0,396 1,27 [0,73–2,18], p = 0,395 3,10% [-4,04%–10,24%], p = 0,394
ORAL STRATEGY	81/376 (21,5)	77/386 (20,0)	1,08 [0,82–1,43], p = 0,587 1,10 [0,78–1,56], p = 0,587 1,59% [-4,16%–7,35%], p = 0,587
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,12 [0,88–1,42], p = 0,359 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	34/198 (17,2)	28/199 (14,1)	1,22 [0,77–1,93], p = 0,396 1,27 [0,73–2,18], p = 0,395 3,10% [-4,04%–10,24%], p = 0,394
ORAL STRATEGY	81/376 (21,5)	77/386 (20,0)	1,08 [0,82–1,43], p = 0,587 1,10 [0,78–1,56], p = 0,587 1,59% [-4,16%–7,35%], p = 0,587
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,12 [0,88–1,42], p = 0,359 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Die Messung der Remission via eines CDAI ≤ 2,8 ergab nach 12 Monaten keinen statistisch signifikanten Unterschied in einer der beiden Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Auch innerhalb der Sensitivitätsanalysen ergaben sich keine abweichenden Ergebnisse zur jeweiligen Primäranalyse.

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

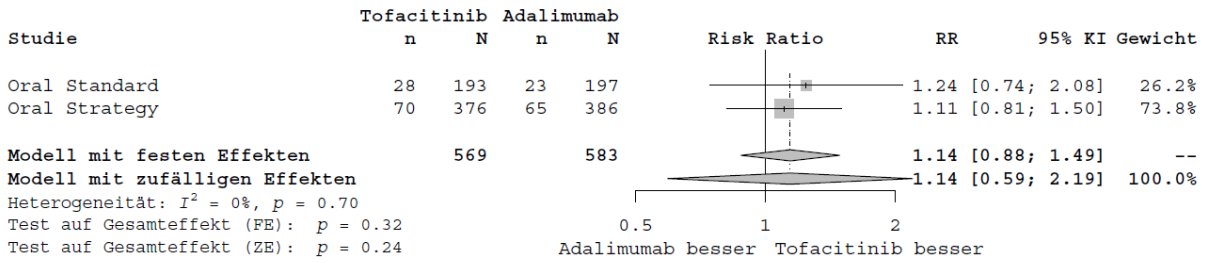


Abbildung 278: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

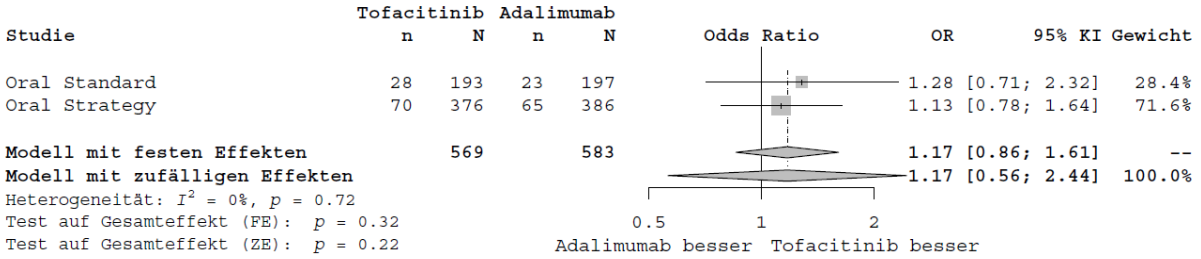


Abbildung 279: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

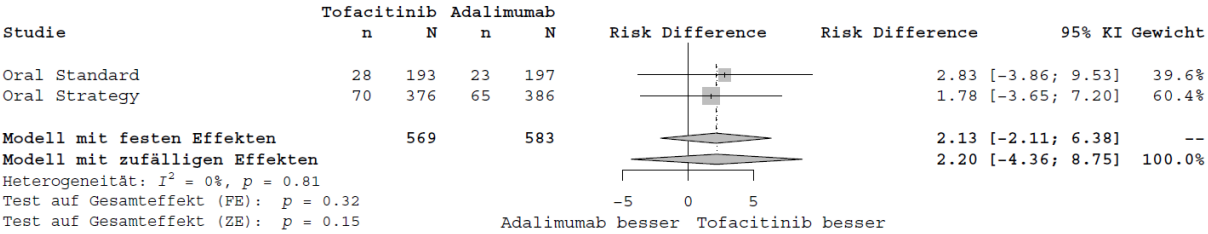


Abbildung 280: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum CDAI ≤ 2,8 (Remission) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 284 bis Abbildung 298).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

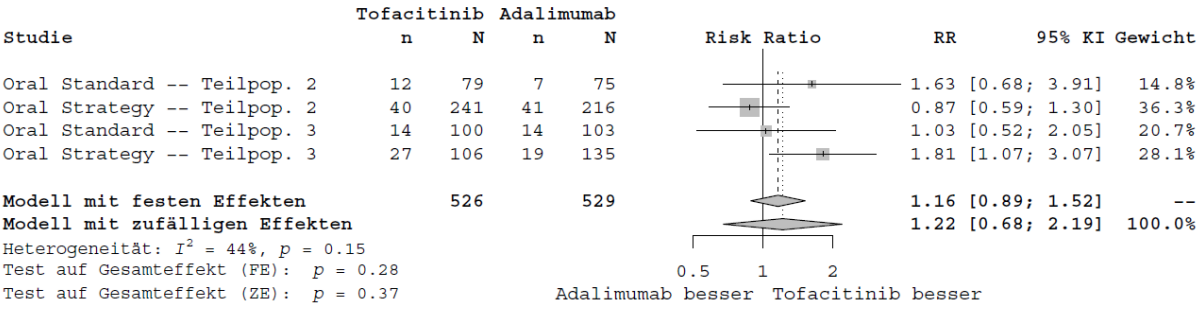


Abbildung 281: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

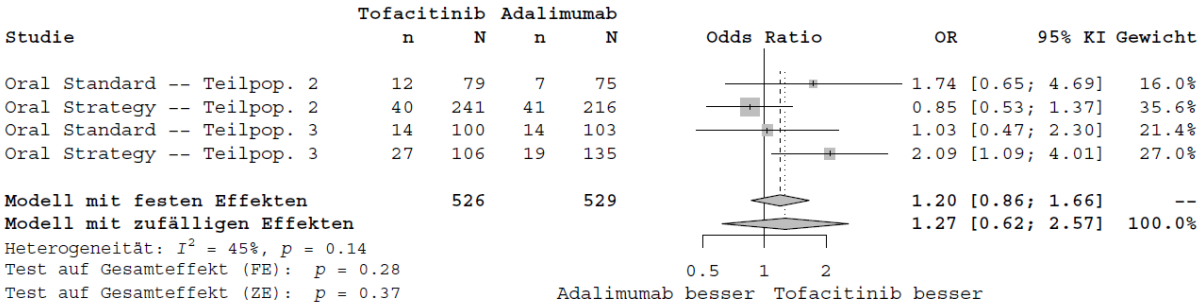


Abbildung 282: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

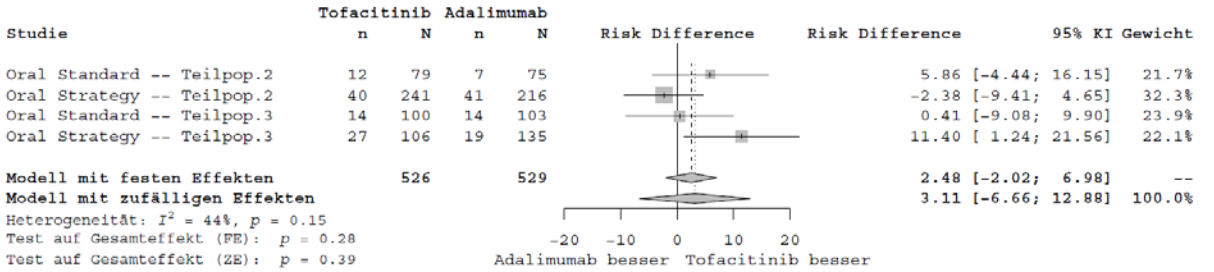


Abbildung 283: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

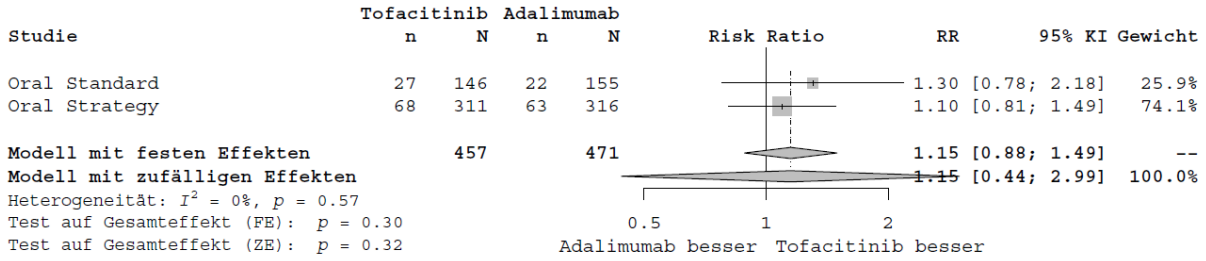


Abbildung 284: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

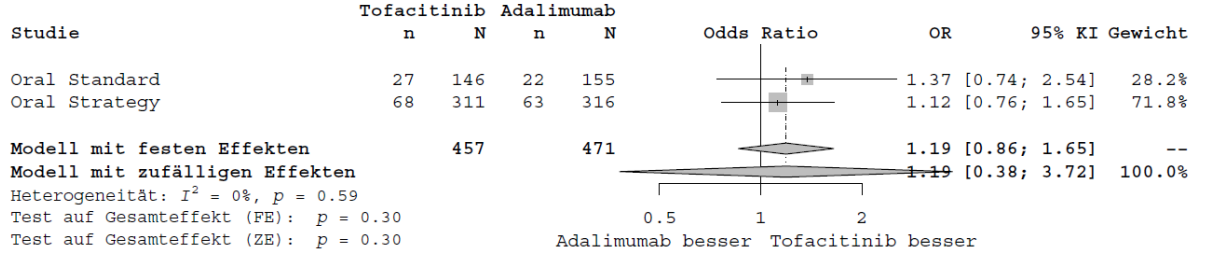


Abbildung 285: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

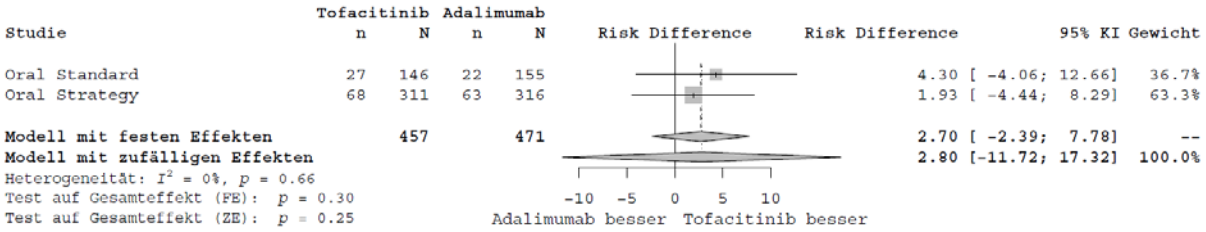


Abbildung 286: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

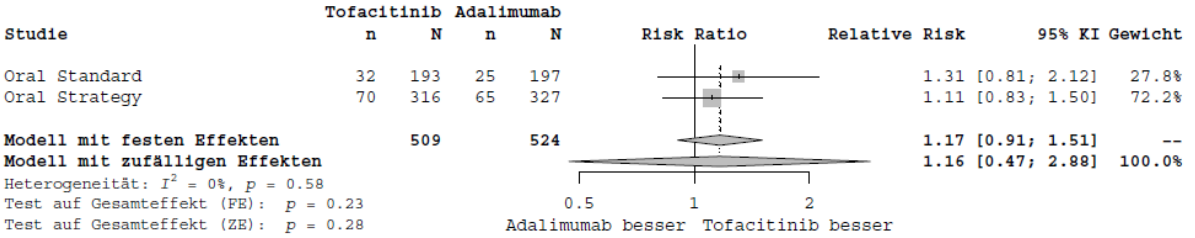


Abbildung 287: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

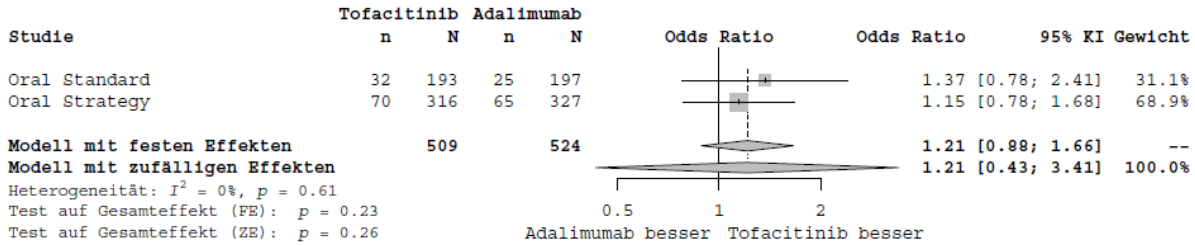


Abbildung 288: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

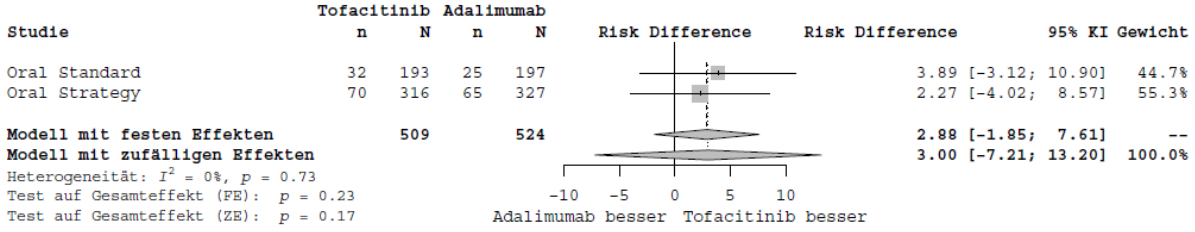


Abbildung 289: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

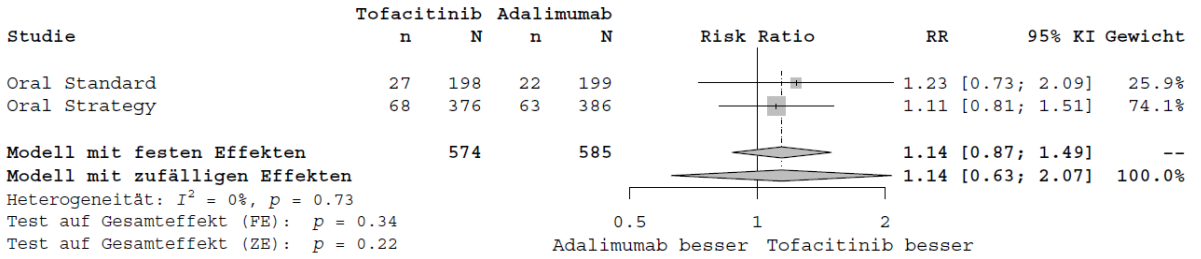


Abbildung 290: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

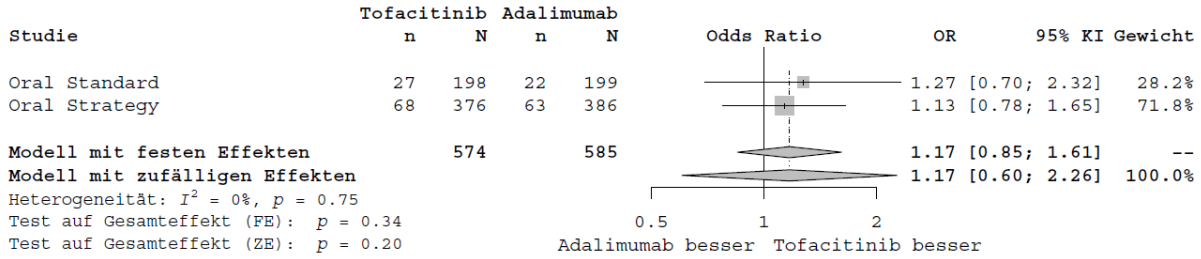


Abbildung 291: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

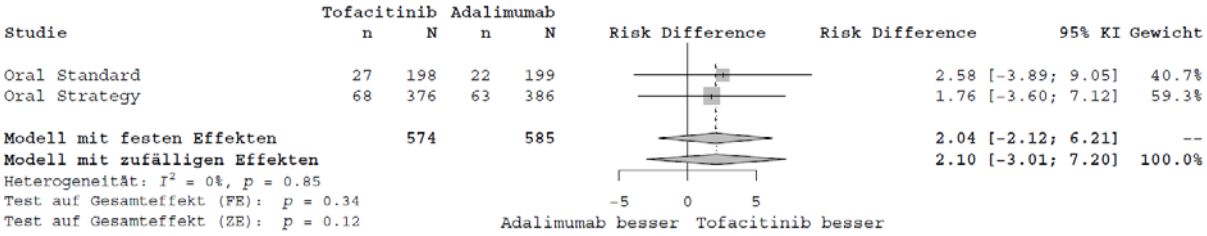


Abbildung 292: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

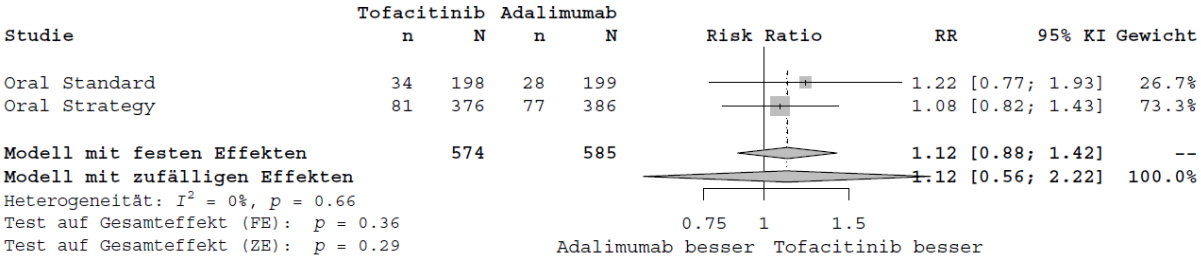


Abbildung 293: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

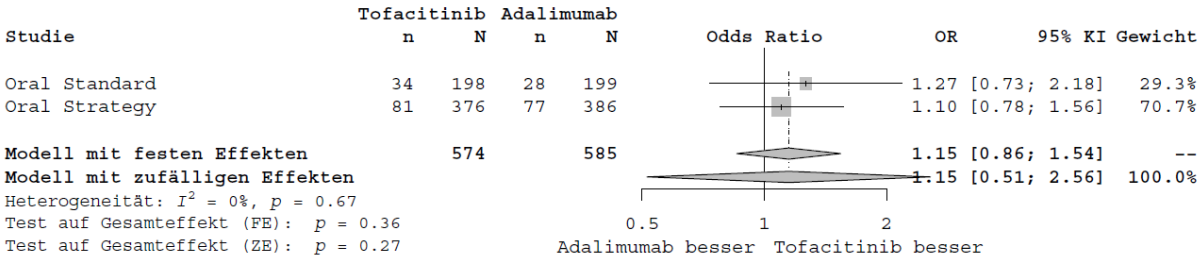


Abbildung 294: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

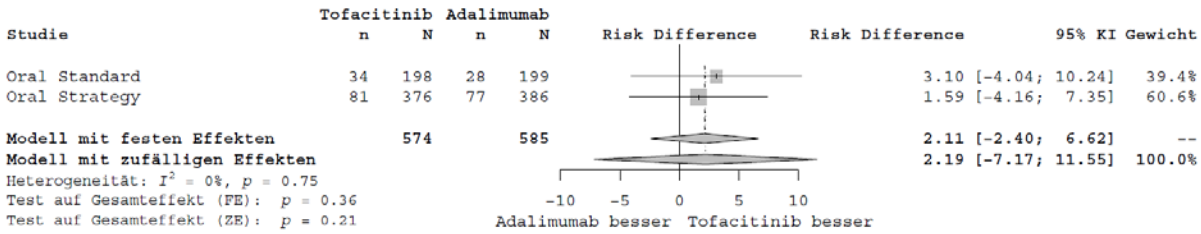


Abbildung 295: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

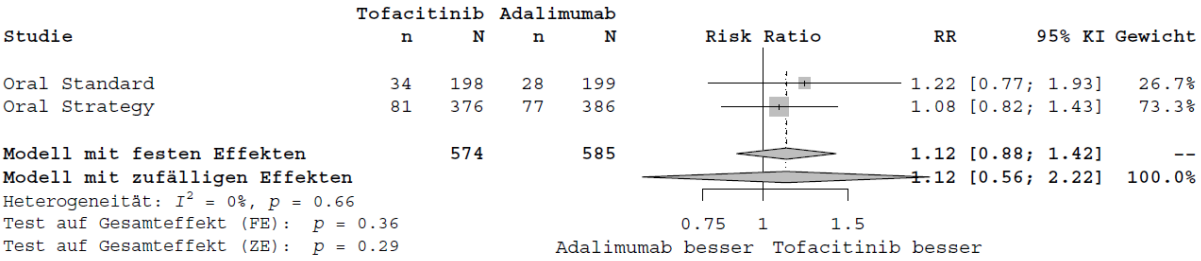


Abbildung 296: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

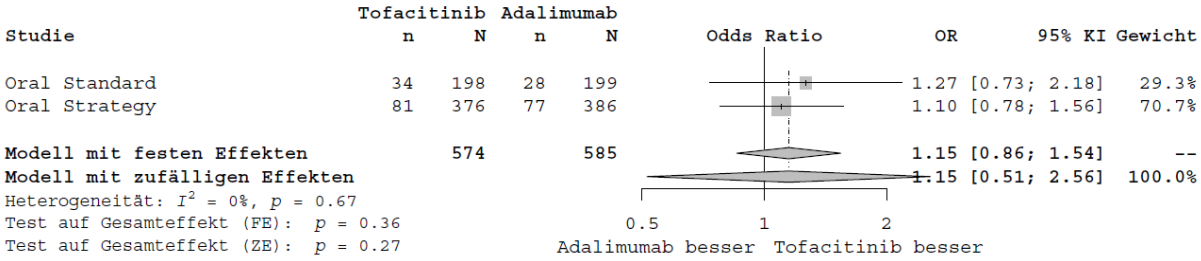


Abbildung 297: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

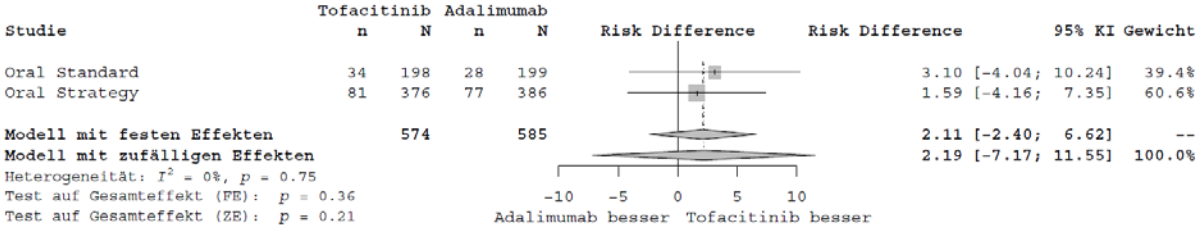


Abbildung 298: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	86/193 (44,6)	73/197 (37,1)	1,20 [0,95–1,53], p = 0,133 1,37 [0,91–2,05], p = 0,132 7,50% [-2,23%–17,23%], p = 0,131
ORAL STRATEGY	188/376 (50,0)	202/368 (52,3)	0,96 [0,83–1,10], p = 0,520 0,91 [0,69–1,21], p = 0,520 -2,33% [-9,43%–4,77%], p = 0,520
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,91–1,15], p = 0,734 I^2 = 62 %
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	83/146 (56,9)	71/155 (45,8)	1,24 [0,99–1,55], p = 0,057 1,56 [0,99–2,46], p = 0,056 11,04% [-0,19%–22,27%], p = 0,054
ORAL STRATEGY	183/311 (58,8)	196/316 (62,0)	0,95 [0,84–1,08], p = 0,416 0,88 [0,64–1,21], p = 0,415 -3,18% [-10,83%–4,47%], p = 0,415
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,03 [0,92–1,14], p = 0,659 I^2 = 77 %
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	98/193 (50,8)	81/197 (41,1)	1,23 [0,99–1,53], p = 0,057 1,48 [0,99–2,20], p = 0,056 9,66% [-0,19%–19,51%], p = 0,055
ORAL STRATEGY	188/316 (59,5)	202/327 (61,8)	0,96 [0,85–1,09], p = 0,554 0,91 [0,66–1,25], p = 0,554 -2,28% [-9,83%–5,27%], p = 0,554
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,04 [0,93–1,16], p = 0,468 I^2 = 74 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	83/198 (41,9)	71/199 (35,7)	1,17 [0,92–1,51], p = 0,203 1,30 [0,87–1,95], p = 0,202 6,24% [-3,33%–15,81%], p = 0,201
ORAL STRATEGY	183/376 (48,7)	196/386 (50,8)	0,96 [0,83–1,11], p = 0,561 0,92 [0,69–1,22], p = 0,561 -2,11% [-9,21%–4,99%], p = 0,561
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,90–1,15], p = 0,796 I^2 = 49 %
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	83/198 (41,9)	71/199 (35,7)	1,17 [0,92–1,51], p = 0,203 1,30 [0,87–1,95], p = 0,202 6,24% [-3,33%–15,81%], p = 0,201
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	107/198 (54,0)	91/199 (45,7)	1,18 [0,97–1,44], p = 0,099 1,40 [0,94–2,07], p = 0,098 8,31% [-1,49%–18,11%], p = 0,097
ORAL STRATEGY	223/376 (59,3)	239/386 (61,9)	0,96 [0,85–1,07], p = 0,462 0,90 [0,67–1,20], p = 0,461 -2,61% [-9,55%–4,33%], p = 0,461
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,92–1,13], p = 0,696 I^2 = 69 %
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	107/198 (54,0)	91/199 (45,7)	1,18 [0,97–1,44], p = 0,099 1,40 [0,94–2,07], p = 0,098 8,31% [-1,49%–18,11%], p = 0,097
ORAL STRATEGY	221/376 (58,8)	237/386 (61,4)	0,96 [0,85–1,07], p = 0,460 0,90 [0,67–1,20], p = 0,460 -2,62% [-9,58%–4,33%], p = 0,460
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,92–1,13], p = 0,699 I^2 = 69 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In der Responderanalyse zum CDAI ≤ 10 zur Krankheitsaktivität ergab sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

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

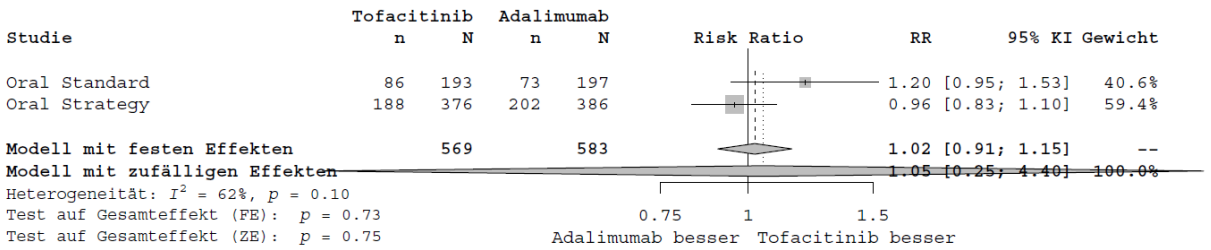


Abbildung 299: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

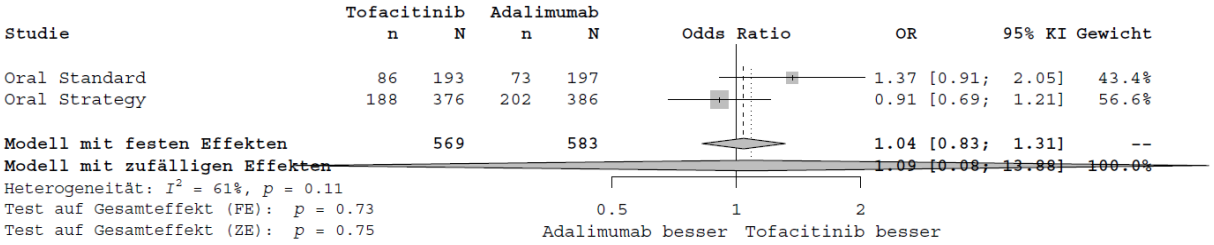


Abbildung 300: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

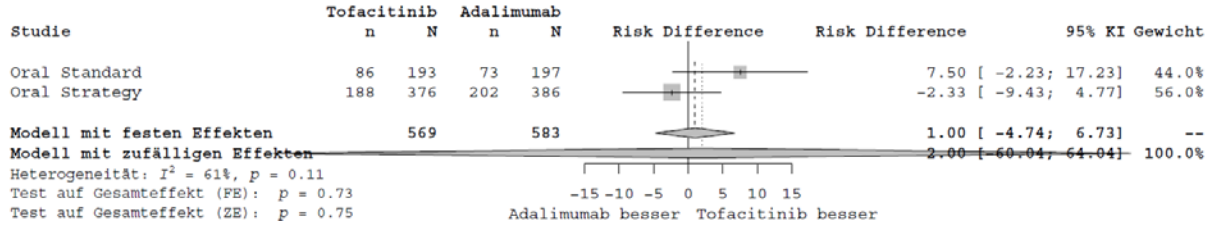


Abbildung 301: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Meta-Analyse weist eine substantielle Heterogenität mit $I^2 = 62$ % auf. Auch innerhalb der Sensitivitätsanalysen konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (siehe Abbildung 305 bis Abbildung 319).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

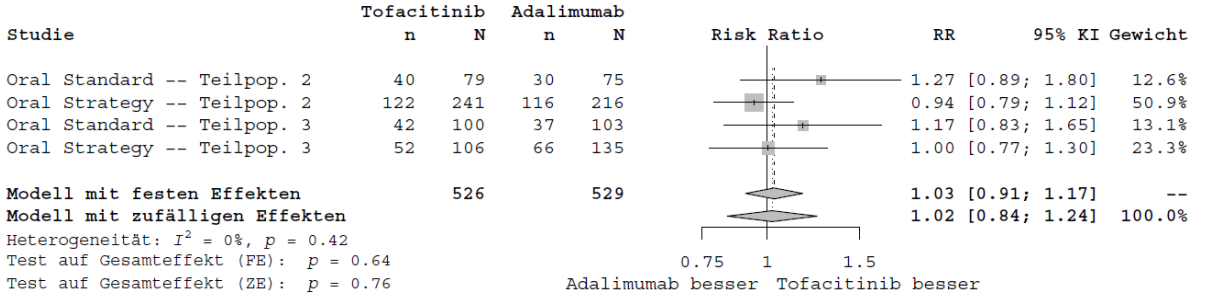


Abbildung 302: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

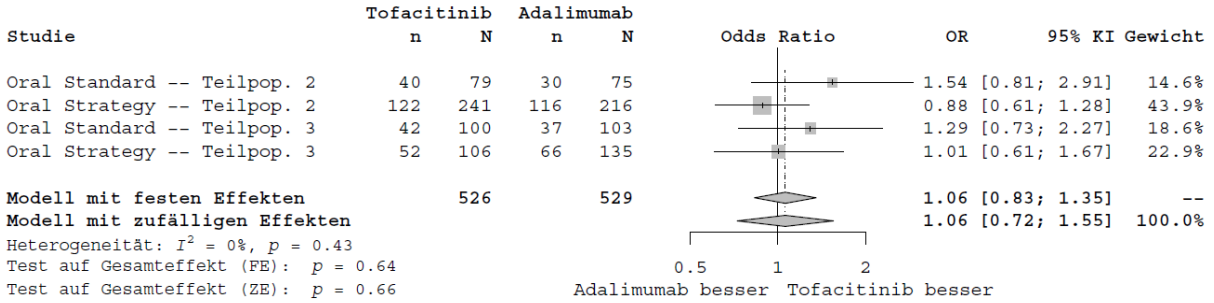


Abbildung 303: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

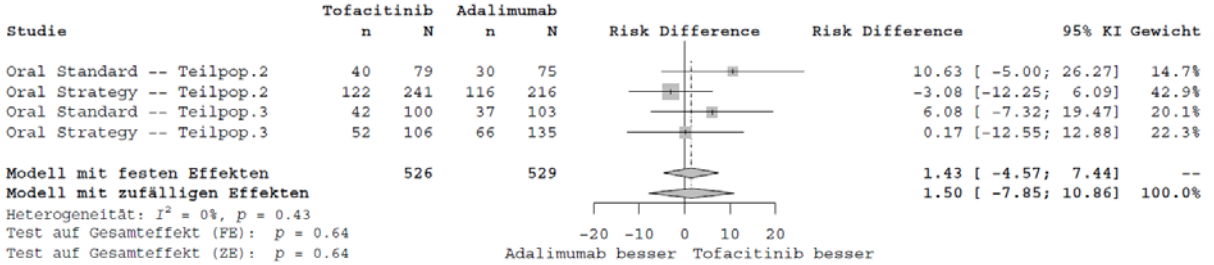


Abbildung 304: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – analog zur Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

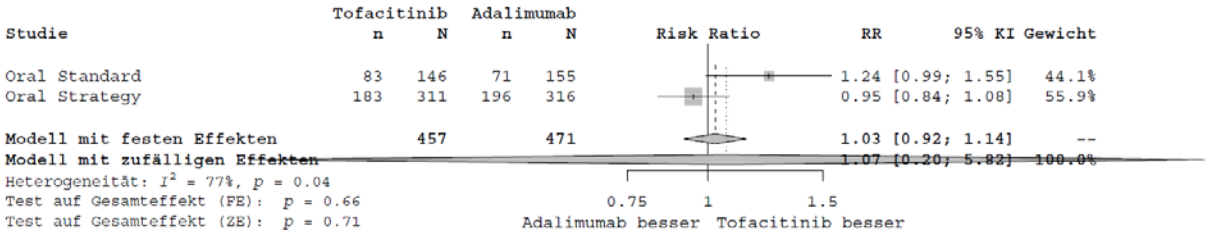


Abbildung 305: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

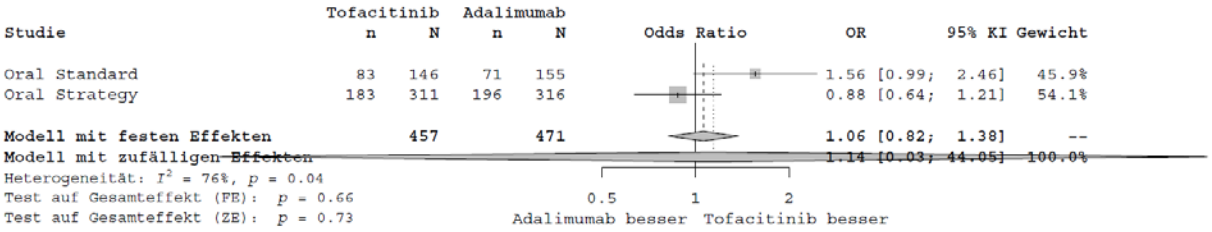


Abbildung 306: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

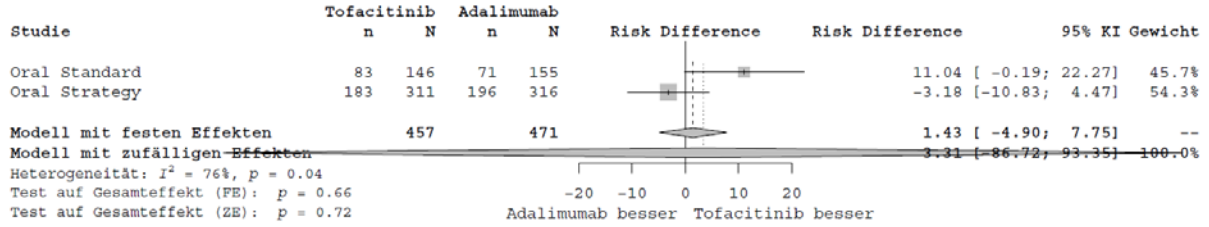


Abbildung 307: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

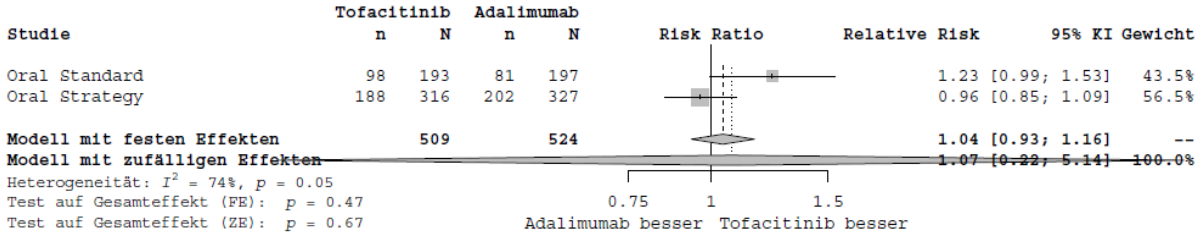


Abbildung 308: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

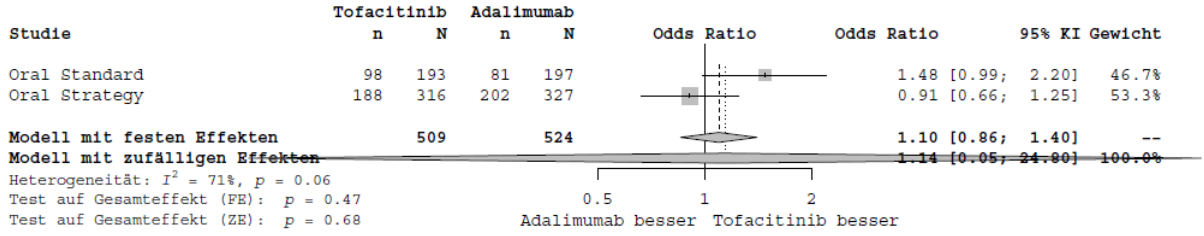


Abbildung 309: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

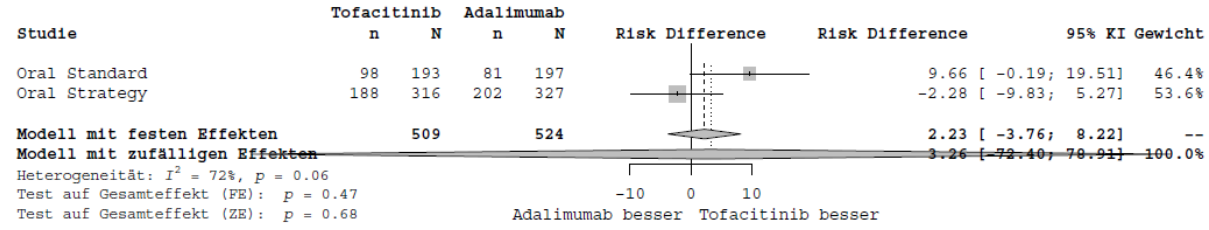


Abbildung 310: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

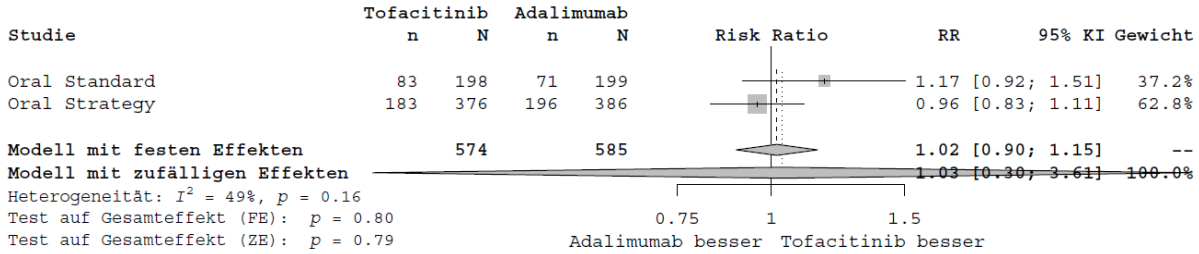


Abbildung 311: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

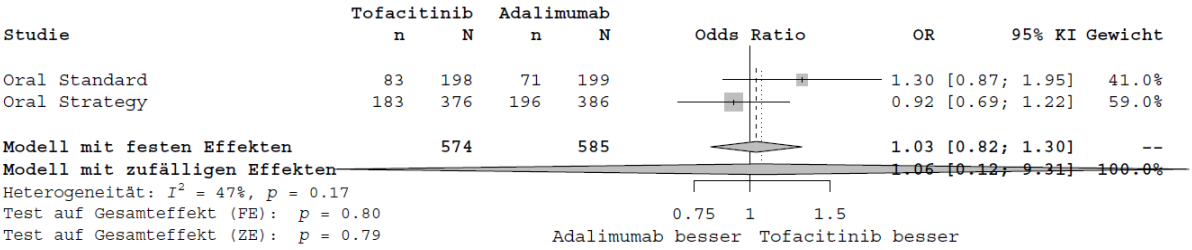


Abbildung 312: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

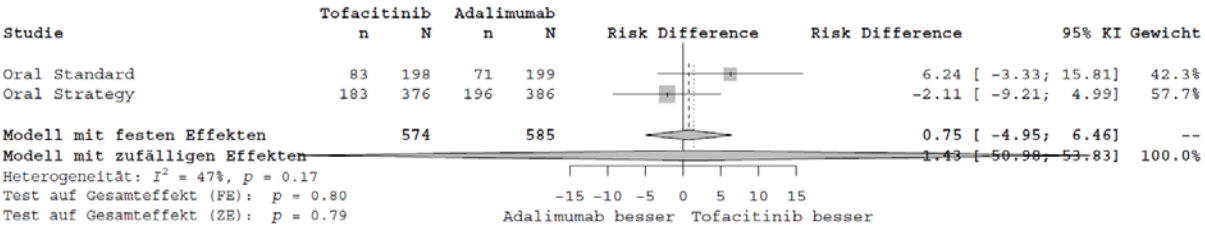


Abbildung 313: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

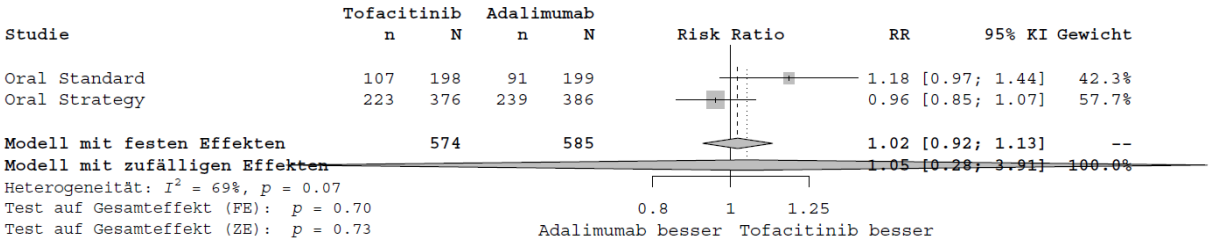


Abbildung 314: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

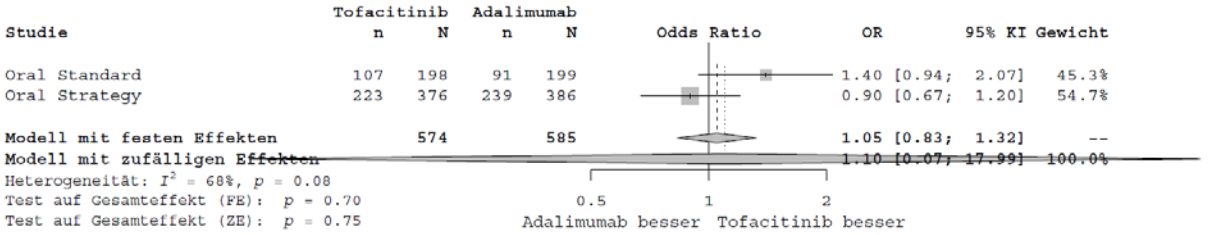


Abbildung 315: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

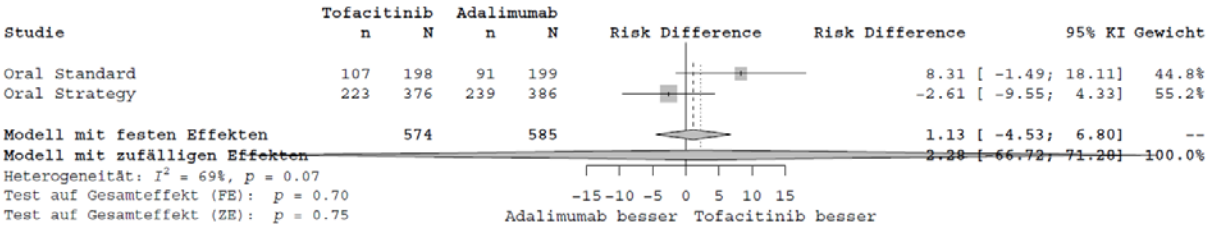


Abbildung 316: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

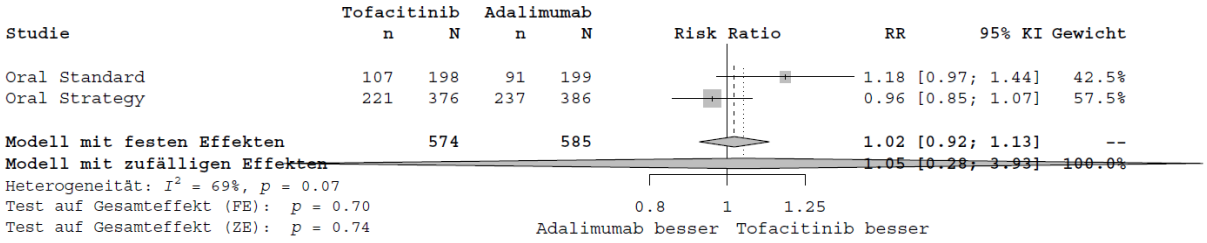


Abbildung 317: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

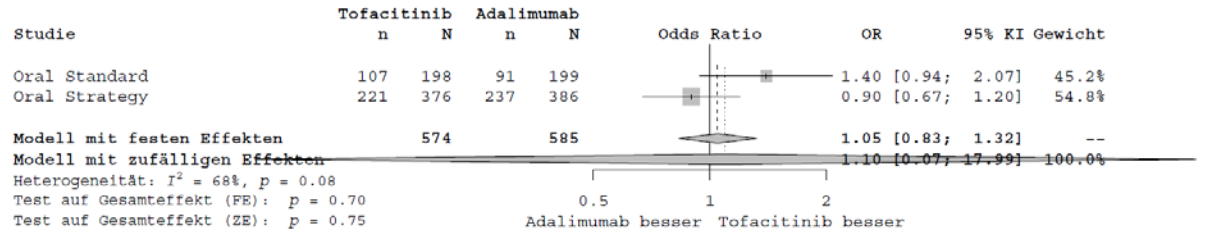


Abbildung 318: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

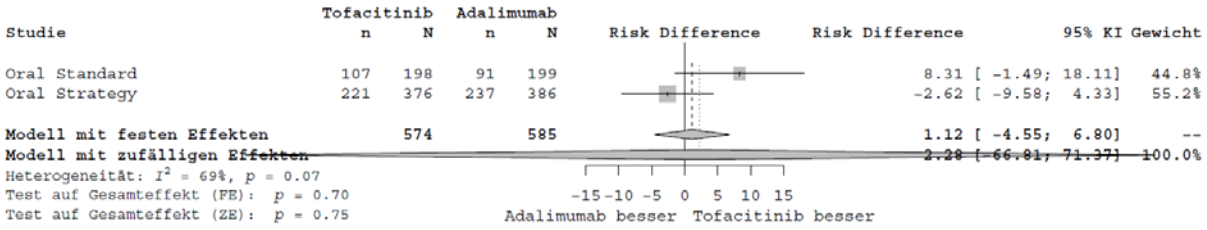


Abbildung 319: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

4.3.1.3.1.2.7 Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Die Schmerzbeurteilung durch den Patienten wird anhand einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst, bei welcher der Patient die Intensität seiner Schmerzen auf einer Skala von 0 (keinerlei Schmerz) bis 100 (größte Schmerzen) beurteilt. Die Schmerzbeurteilung durch den Patienten wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, falls sich sein Wert um mindestens 10 Punkte auf der Skala gegenüber Baseline verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Die Schmerzbeurteilung durch den Patienten wird anhand einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst, bei welcher der Patient die Intensität seiner Schmerzen auf einer Skala von 0 (keinerlei Schmerz) bis 100 (größte Schmerzen) beurteilt. Die Schmerzbeurteilung durch den Patienten wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, falls sich sein Wert um mindestens 10 Punkte auf der Skala gegenüber Baseline verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	117/193 (60,6)	120/197 (60,9)	1,00 [0,85–1,17], p = 0,953 0,99 [0,66–1,48], p = 0,953 -0,29% [-9,98%–9,40%], p = 0,953
ORAL STRATEGY	247/376 (65,7)	248/386 (64,3)	1,02 [0,92–1,13], p = 0,676 1,07 [0,79–1,43], p = 0,676 1,44% [-5,33%–8,22%], p = 0,676
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,93–1,11], p = 0,763 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	116/148 (78,4)	121/158 (76,6)	1,02 [0,91–1,15], p = 0,707 1,11 [0,65–1,90], p = 0,707 1,80% [-7,56%–11,16%], p = 0,707
ORAL STRATEGY	243/311 (78,1)	240/314 (76,4)	1,02 [0,94–1,11], p = 0,612 1,10 [0,76–1,60], p = 0,612 1,70% [-4,87%–8,27%], p = 0,612
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,95–1,10], p = 0,528 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	140/193 (72,5)	139/197 (70,6)	1,03 [0,91–1,17], p = 0,665 1,10 [0,71–1,71], p = 0,665 1,98% [-6,97%–10,93%], p = 0,665
ORAL STRATEGY	285/376 (75,8)	283/382 (74,1)	1,02 [0,94–1,11], p = 0,586 1,10 [0,79–1,52], p = 0,586 1,71% [-4,45%–7,88%], p = 0,586
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,96–1,10], p = 0,487 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	116/198 (58,6)	121/199 (60,8)	0,96 [0,82–1,13], p = 0,653 0,91 [0,61–1,36], p = 0,652 -2,22% [-11,87%–7,43%], p = 0,652
ORAL STRATEGY	243/376 (64,6)	240/386 (62,2)	1,04 [0,93–1,16], p = 0,483 1,11 [0,83–1,49], p = 0,483 2,45% [-4,39%–9,29%], p = 0,482
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,93–1,11], p = 0,765 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	116/198 (58,6)	121/199 (60,8)	0,96 [0,82–1,13], p = 0,653 0,91 [0,61–1,36], p = 0,652 -2,22% [-11,87%–7,43%], p = 0,652
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	154/198 (77,8)	152/199 (76,4)	1,02 [0,91–1,13], p = 0,741 1,08 [0,68–1,73], p = 0,741 1,40% [-6,87%–9,66%], p = 0,741
ORAL STRATEGY	293/376 (77,9)	295/386 (76,4)	1,02 [0,94–1,10], p = 0,622 1,09 [0,78–1,53], p = 0,622 1,50% [-4,46%–7,46%], p = 0,622
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,96–1,09], p = 0,553 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	154/198 (77,8)	152/199 (76,4)	1,02 [0,91–1,13], p = 0,741 1,08 [0,68–1,73], p = 0,741 1,40% [-6,87%–9,66%], p = 0,741
ORAL STRATEGY	293/376 (77,9)	295/386 (76,4)	1,02 [0,94–1,10], p = 0,622 1,09 [0,78–1,53], p = 0,622 1,50% [-4,46%–7,46%], p = 0,622
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,96–1,09], p = 0,553 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich nach 12 Monaten auf der Ebene der Gesamtpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied in der Schmerzbeurteilung durch den Patienten mittels VAS (Verbesserung ≥ 10 Punkte) zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX, welches sich auf Basis der Sensitivitätsanalysen bestätigte. Die Responderraten waren in beiden Behandlungsarmen und Studien vergleichbar.

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

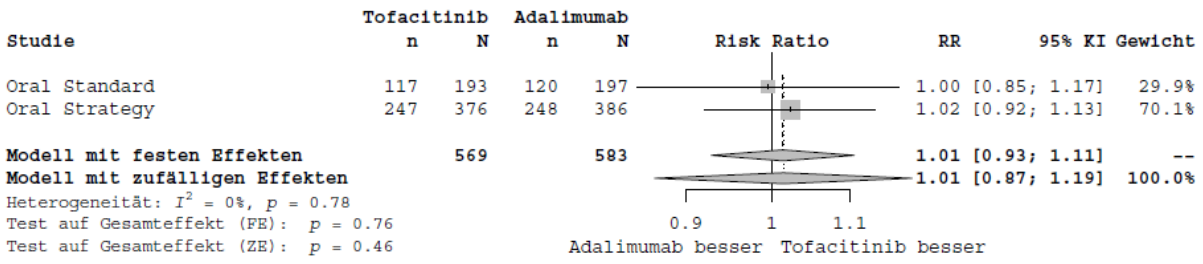


Abbildung 320: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

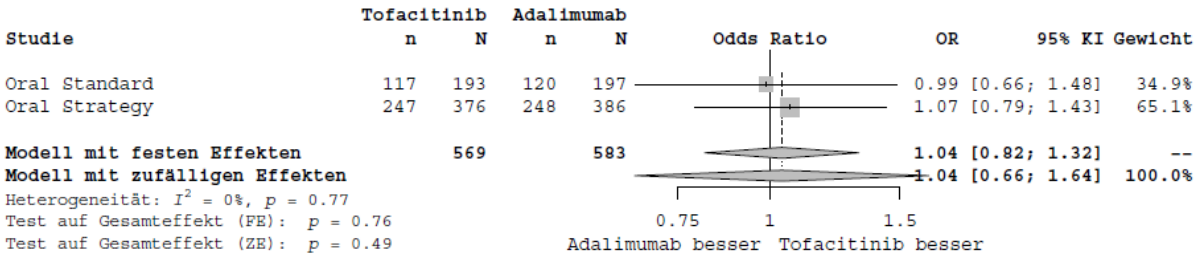


Abbildung 321: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

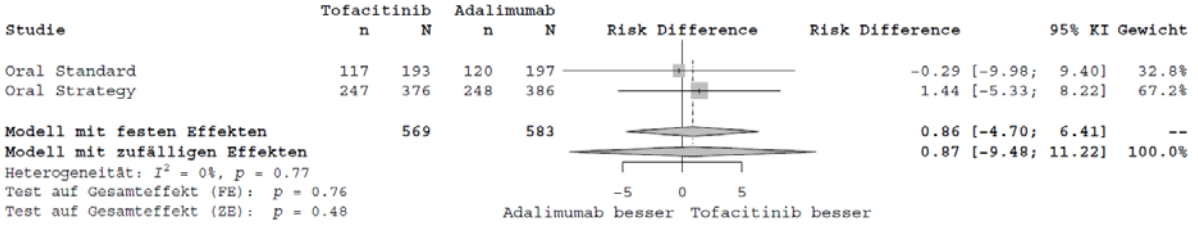


Abbildung 322: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte))“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 326 bis Abbildung 340).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

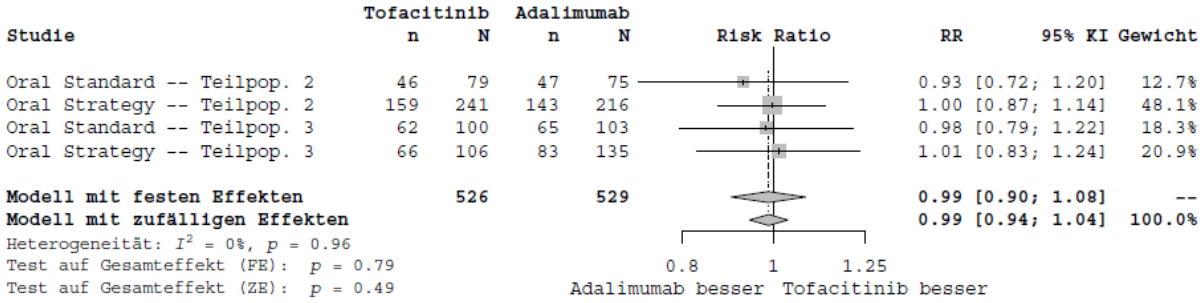


Abbildung 323: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

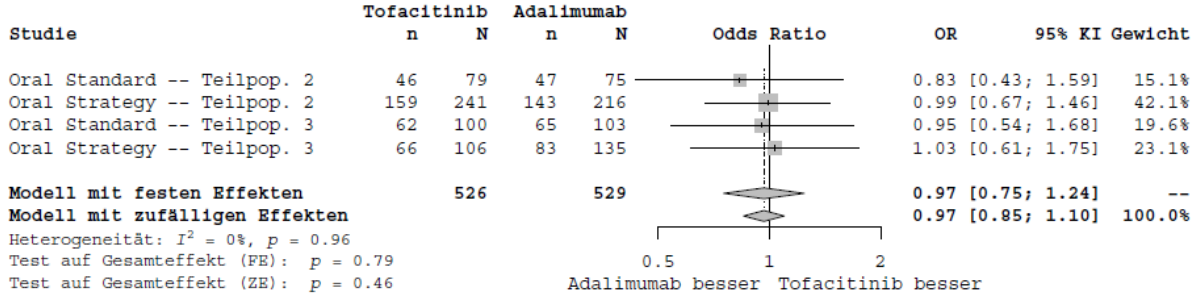


Abbildung 324: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

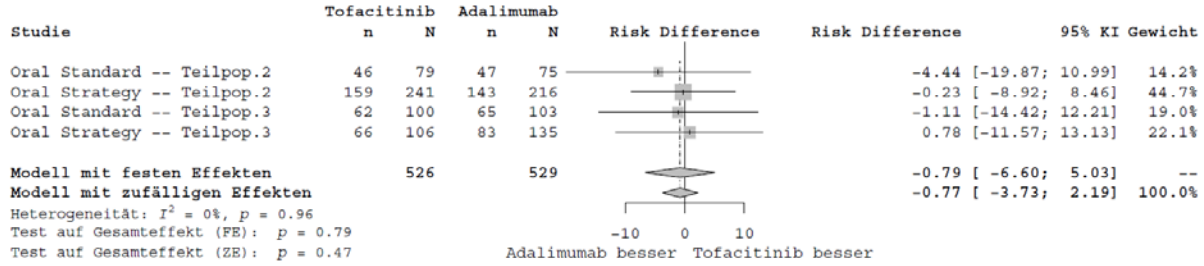


Abbildung 325: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

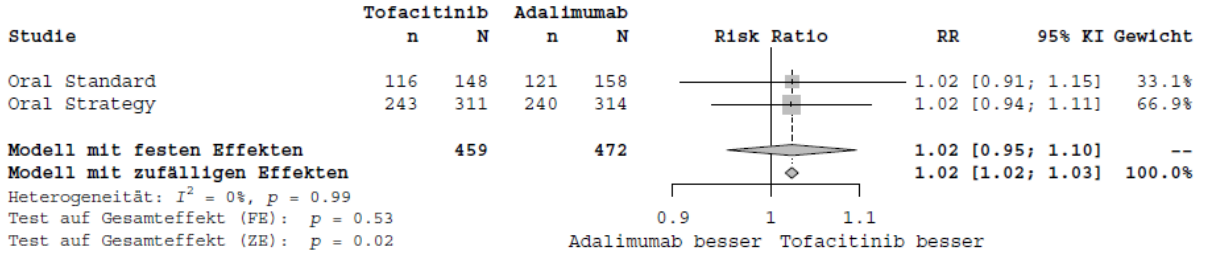


Abbildung 326: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

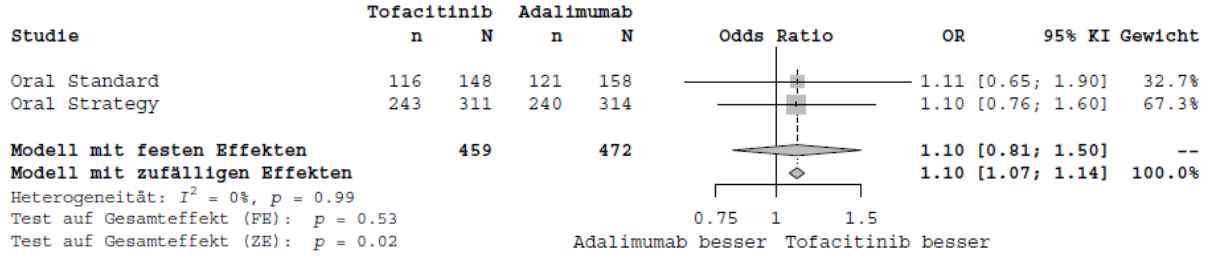


Abbildung 327: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

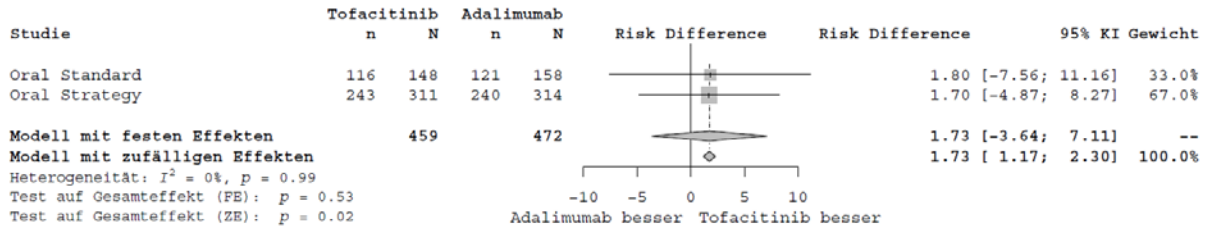


Abbildung 328: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

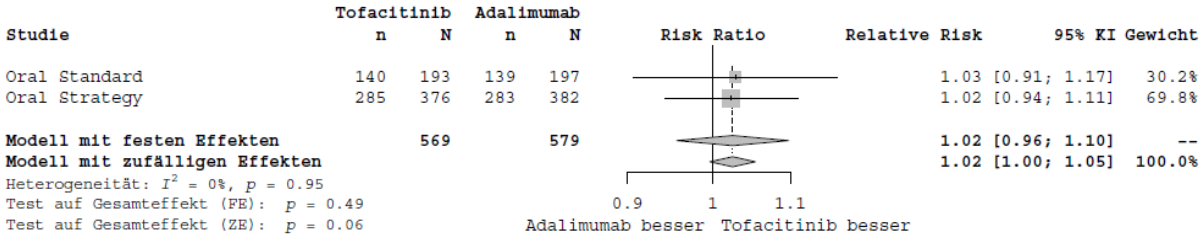


Abbildung 329: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

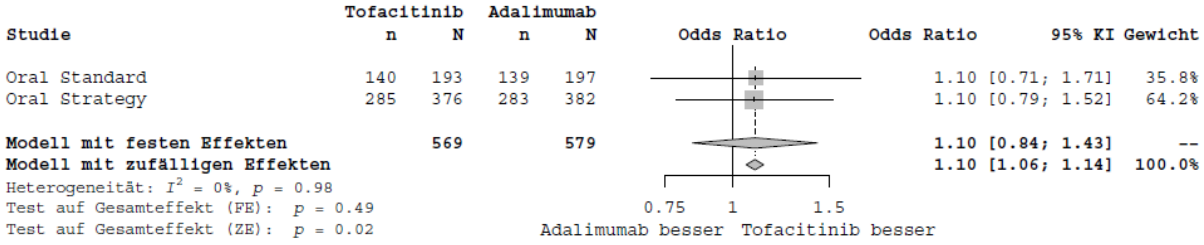


Abbildung 330: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

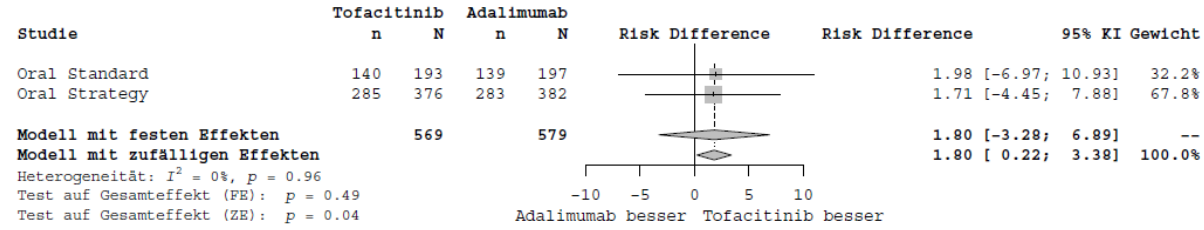


Abbildung 331: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

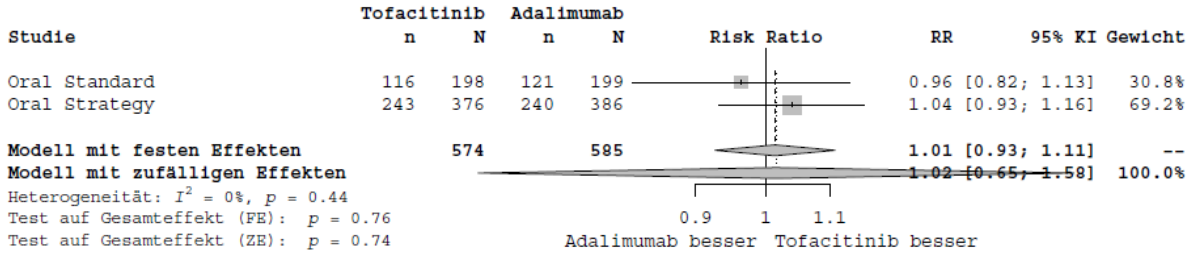


Abbildung 332: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

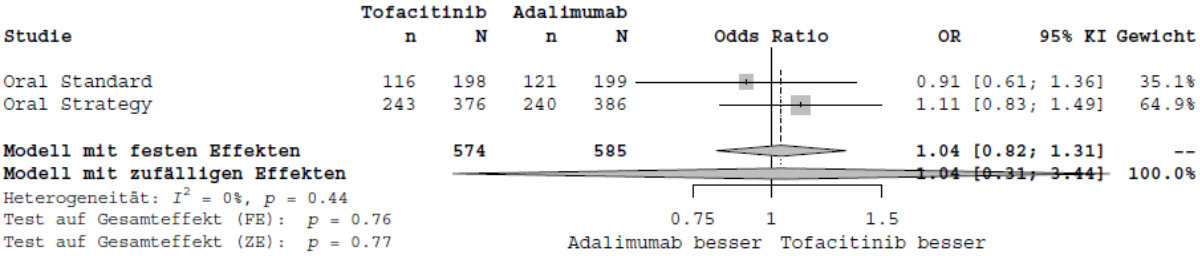


Abbildung 333: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

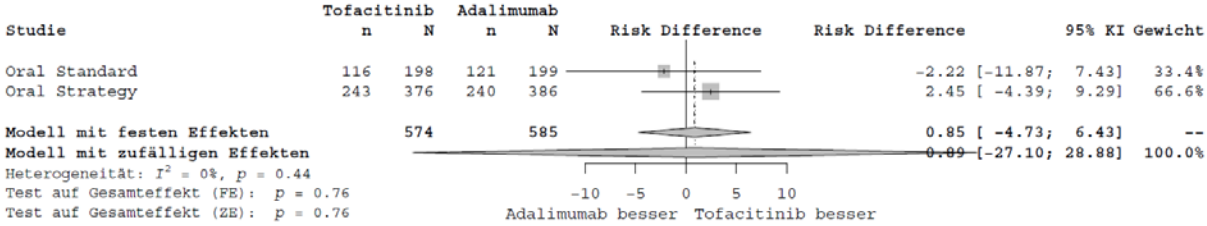


Abbildung 334: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

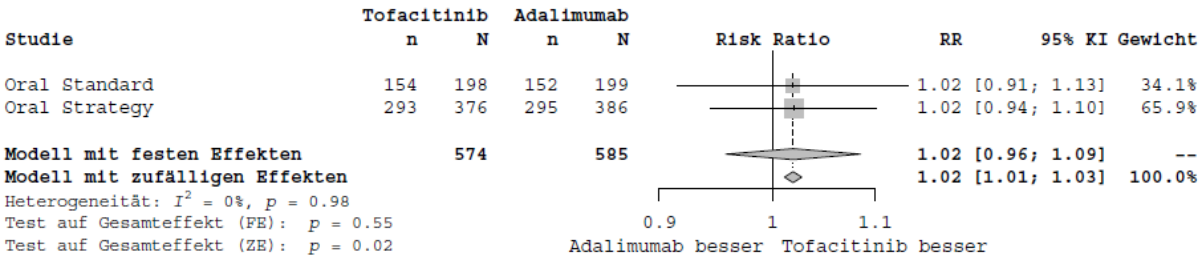


Abbildung 335: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

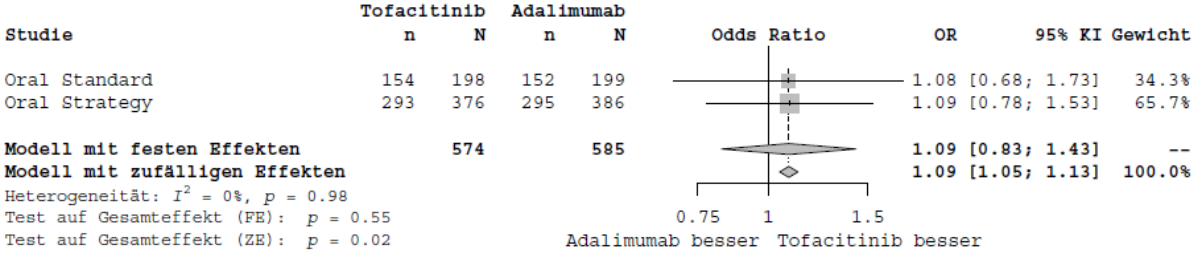


Abbildung 336: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

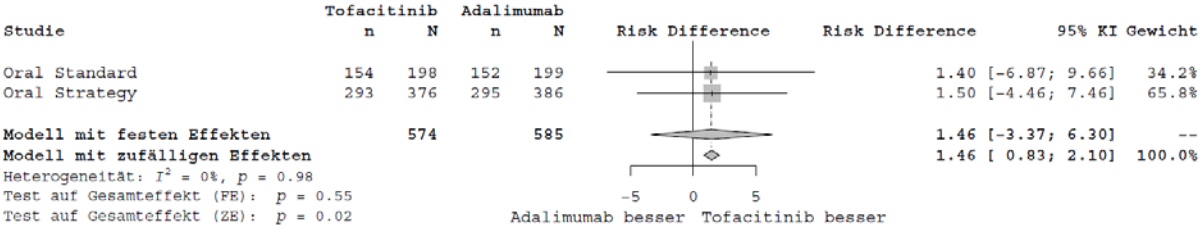


Abbildung 337: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

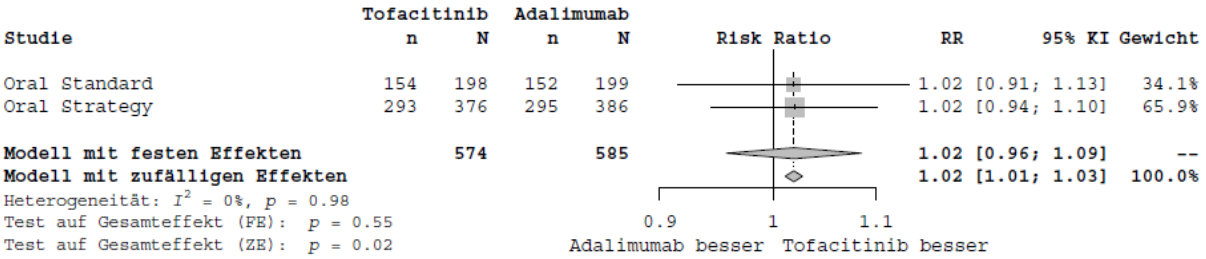


Abbildung 338: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

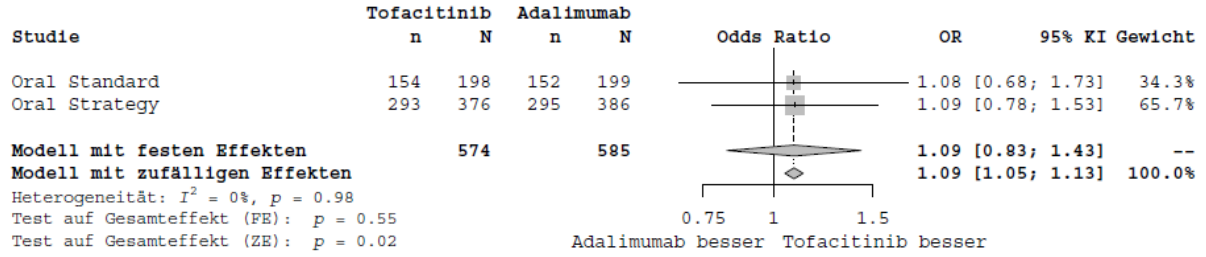


Abbildung 339: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

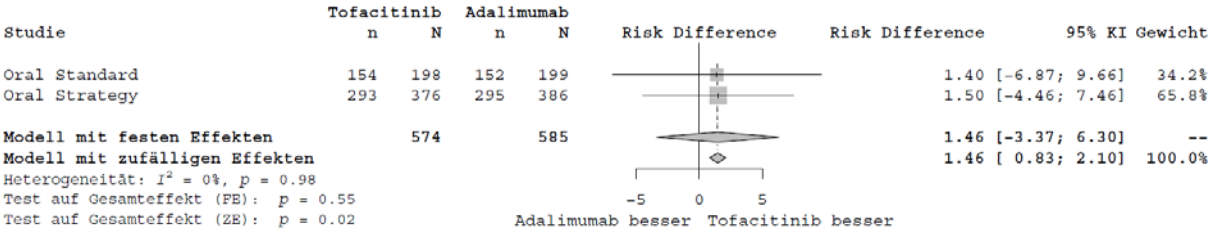


Abbildung 340: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Differenz** **Tofacitinib – Adalimumab** **[95%-KI]** **p-Wert**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Hedges’g** **Tofacitinib – Adalimumab** **[95%-KI]** **p-Wert**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**		
Morbidität							
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS) nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD Tofacitinib + MTX Adalimumab + MTX	198 199	59,2±21,09 56,3±21,97	148 158	27,1±1,86 27,9±1,81	-32,4±28,84 -28,4±25,14	-1,47 [-6,26;3,31] p = 0,545	-0,06 [-0,29;0,16] p = 0,570
ORAL STRATEGY Tofacitinib + MTX Adalimumab + MTX	376 383	60,7±22,38 60,6±22,55	311 314	27,8±1,25 28,9±1,24	-33,1±27,44 -31,5±29,60	-1,65 [-5,05;1,74] p = 0,340	-0,08 [-0,23;0,08] p = 0,347
Meta-Analyse						-1,60 [-4,44;1,25] p = 0,272 I^2 = 0 %	-0,07 [-0,20;0,06] p = 0,273 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Auch im Rahmen der Auswertung zur Schmerzbeurteilung durch den Patienten anhand der VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mittelwertdifferenzen je Studie.

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

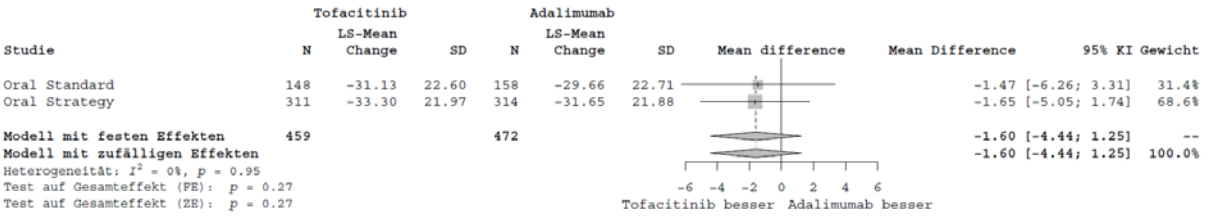


Abbildung 341: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

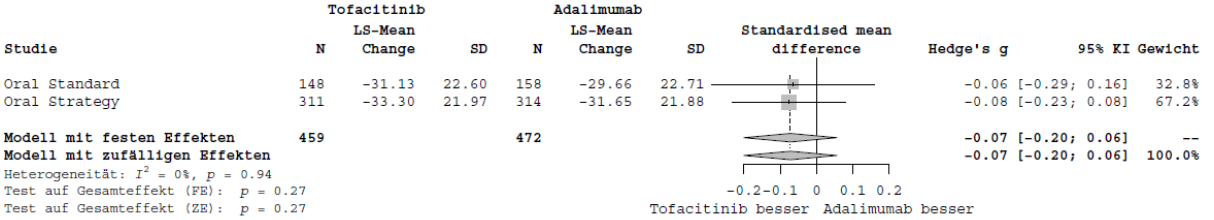


Abbildung 342: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Schmerzbeurteilung durch den Patienten auf Basis der VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

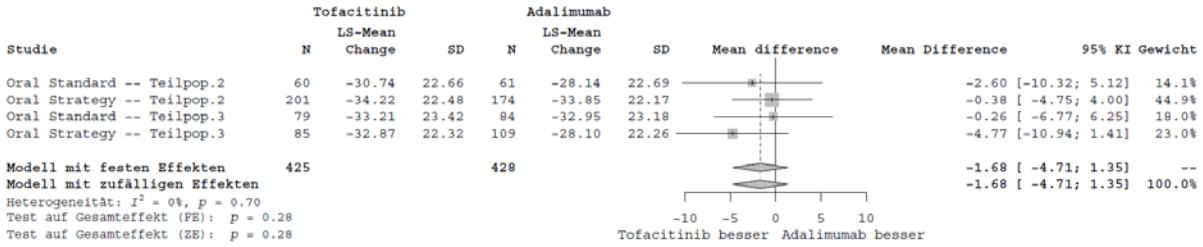


Abbildung 343: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

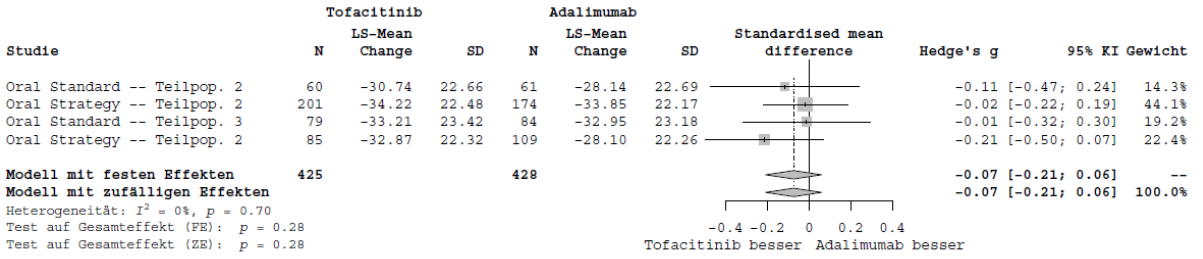


Abbildung 344: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.1.3.1.2.8 Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der PatGA (*Patient´s Global Assessment*) ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei welcher der Patient auf einer visuellen Analogskala (VAS) die Frage „Wie schätzen Sie heute Ihre Krankheitsaktivität ein?“ auf einer Skala von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 100 (höchste Krankheitsaktivität) beurteilt. Der PatGA wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, falls sich sein Wert um mindestens 10 Punkte auf der Skala gegenüber Baseline verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der PatGA (*Patient´s Global Assessment*) ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei welcher der Patient auf einer visuellen Analogskala (VAS) die Frage „Wie schätzen Sie heute Ihre Krankheitsaktivität ein?“ auf einer Skala von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 100 (höchste Krankheitsaktivität) beurteilt. Der PatGA wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, falls sich sein Wert um mindestens 10 Punkte auf der Skala gegenüber Baseline verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt.

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	119/193 (61,7)	119/197 (60,4)	1,02 [0,87–1,20], p = 0,800 1,05 [0,70–1,58], p = 0,800 1,25% [-8,43%–10,93%], p = 0,800
ORAL STRATEGY	249/376 (66,2)	244/386 (63,2)	1,05 [0,94–1,16], p = 0,385 1,14 [0,85–1,54], p = 0,385 3,01% [-3,77%–9,79%], p = 0,384
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,04 [0,95–1,13], p = 0,394 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	118/147 (80,3)	119/158 (75,3)	1,07 [0,95–1,20], p = 0,298 1,33 [0,77–2,30], p = 0,300 4,96% [-4,35%–14,26%], p = 0,297
ORAL STRATEGY	246/311 (79,1)	235/314 (74,8)	1,06 [0,97–1,15], p = 0,207 1,27 [0,88–1,85], p = 0,207 4,26% [-2,33%–10,85%], p = 0,205
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,06 [0,99–1,14], p = 0,103 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	145/193 (75,1)	137/197 (69,5)	1,08 [0,96–1,22], p = 0,218 1,32 [0,85–2,07], p = 0,218 5,59% [-3,27%–14,45%], p = 0,217
ORAL STRATEGY	288/376 (76,6)	280/382 (73,3)	1,04 [0,96–1,13], p = 0,295 1,19 [0,86–1,66], p = 0,295 3,30% [-2,87%–9,46%], p = 0,294
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,06 [0,99–1,13], p = 0,115 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	118/198 (59,6)	119/199 (59,8)	1,00 [0,85–1,17], p = 0,967 0,99 [0,66–1,48], p = 0,967 -0,20% [-9,85%–9,45%], p = 0,967
ORAL STRATEGY	246/376 (65,4)	235/386 (60,9)	1,07 [0,96–1,20], p = 0,194 1,22 [0,91–1,63], p = 0,194 4,54% [-2,30%–11,39%], p = 0,193
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,05 [0,96–1,15], p = 0,306 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	118/198 (59,6)	119/199 (59,8)	1,00 [0,85–1,17], p = 0,967 0,99 [0,66–1,48], p = 0,967 -0,20% [-9,85%–9,45%], p = 0,967
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	156/198 (78,8)	150/199 (75,4)	1,05 [0,94–1,16], p = 0,419 1,21 [0,76–1,94], p = 0,419 3,41% [-4,85%–11,67%], p = 0,418
ORAL STRATEGY	295/376 (78,5)	289/386 (74,9)	1,05 [0,97–1,13], p = 0,242 1,22 [0,87–1,71], p = 0,242 3,59% [-2,41%–9,59%], p = 0,241
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,05 [0,98–1,12], p = 0,155 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	156/198 (78,8)	150/199 (75,4)	1,05 [0,94–1,16], p = 0,419 1,21 [0,76–1,94], p = 0,419 3,41% [-4,85%–11,67%], p = 0,418
ORAL STRATEGY	295/376 (78,5)	289/386 (74,9)	1,05 [0,97–1,13], p = 0,242 1,22 [0,87–1,71], p = 0,242 3,59% [-2,41%–9,59%], p = 0,241
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,05 [0,98–1,12], p = 0,155 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, PatGA = *Patient Global Assessment*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich nach 12 Monaten auf der Ebene der Gesamtpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität (PatGA) durch den Patienten mittels VAS (Verbesserung ≥ 10 Punkte) zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX, welches sich auf Basis der Sensitivitätsanalysen bestätigte.

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

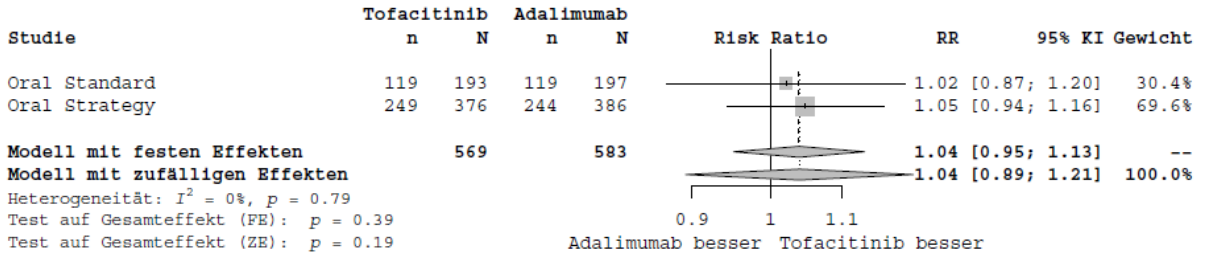


Abbildung 345: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

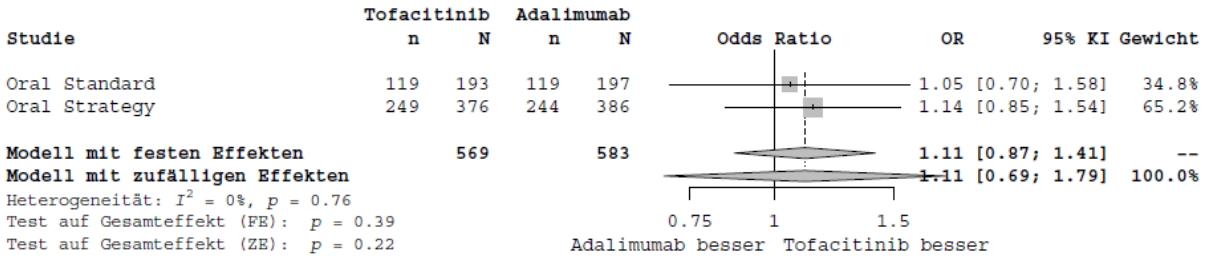


Abbildung 346: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

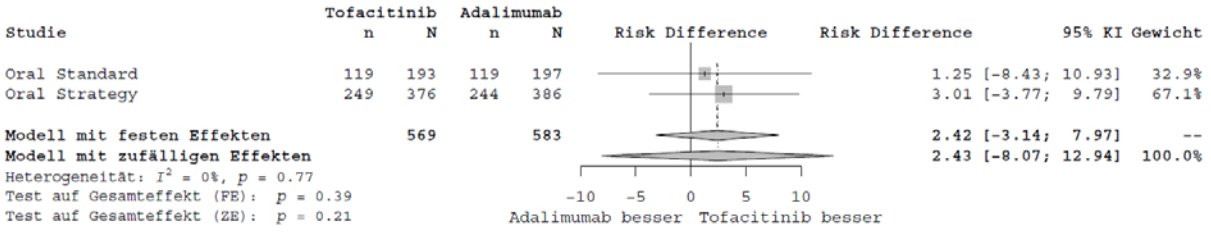


Abbildung 347: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 351 bis Abbildung 365). Die Meta-Analysen zeigten jeweils keine Heterogenität.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

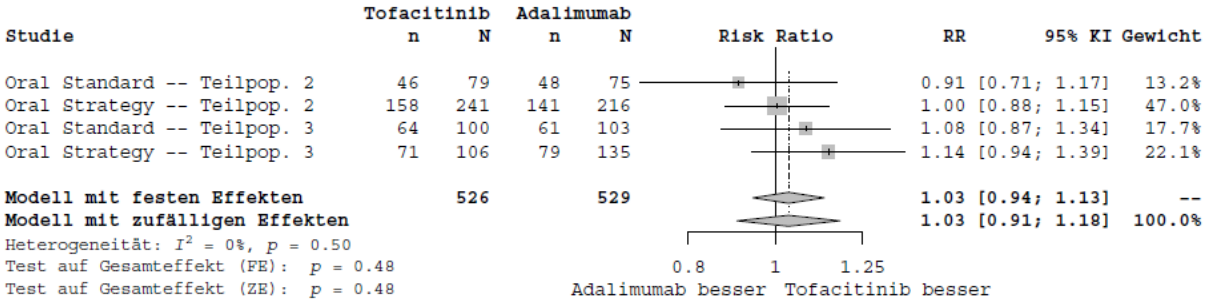


Abbildung 348: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

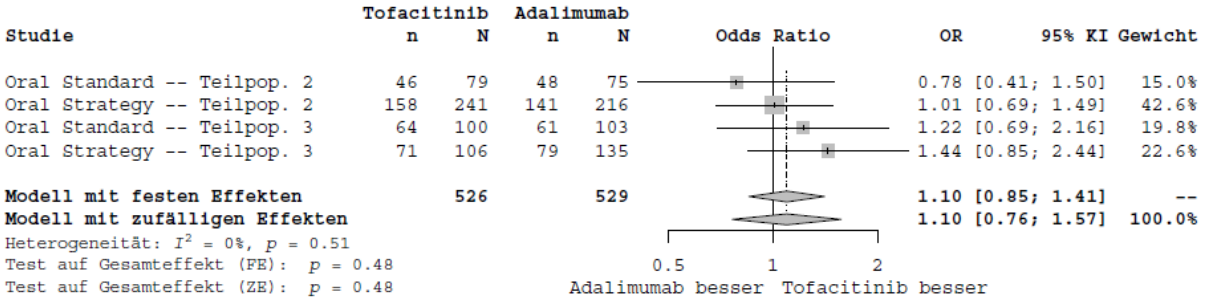


Abbildung 349: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

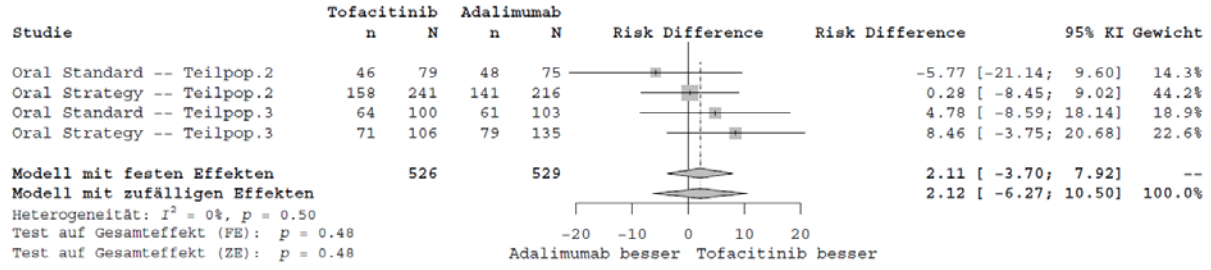


Abbildung 350: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

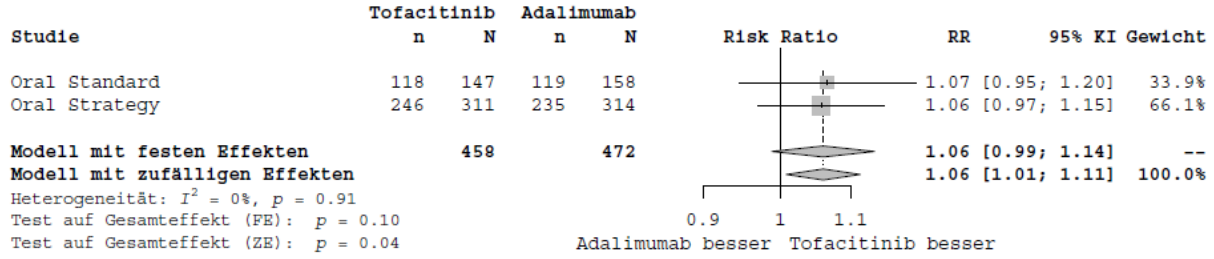


Abbildung 351: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

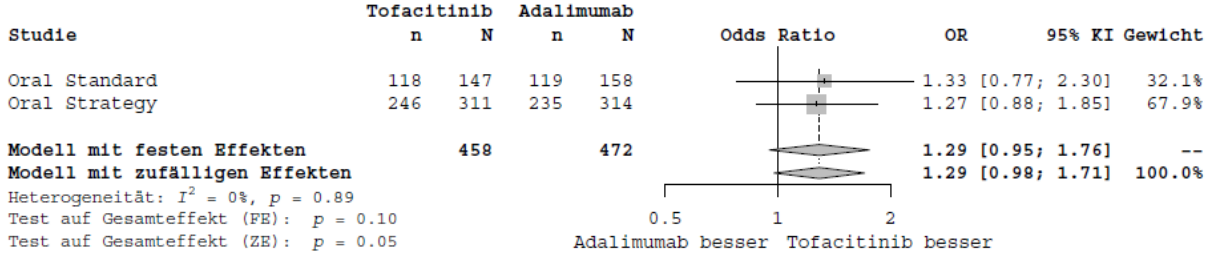


Abbildung 352: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

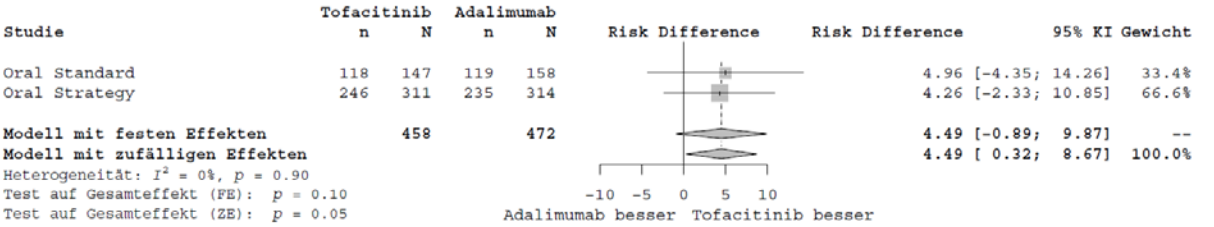


Abbildung 353: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

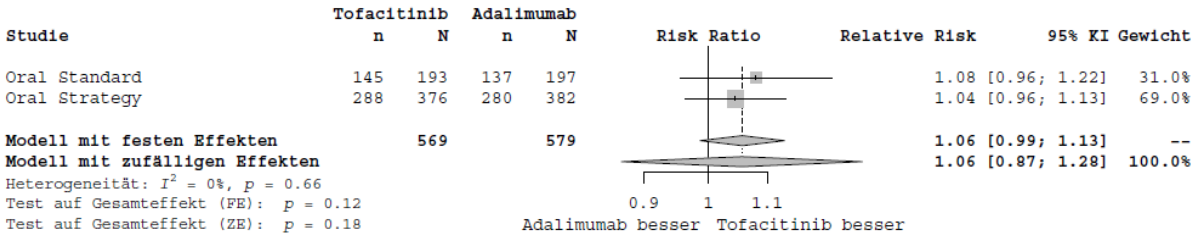


Abbildung 354: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

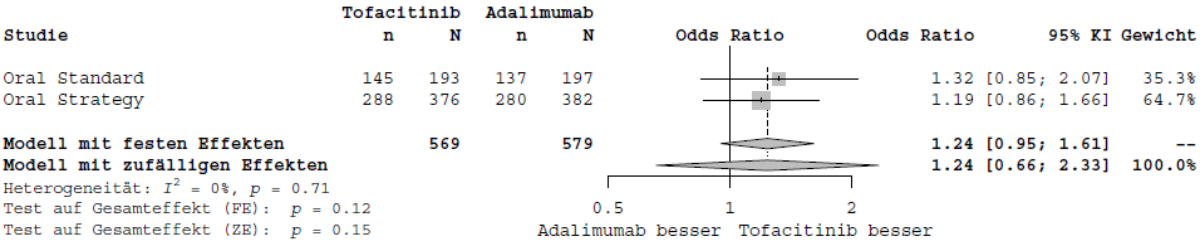


Abbildung 355: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

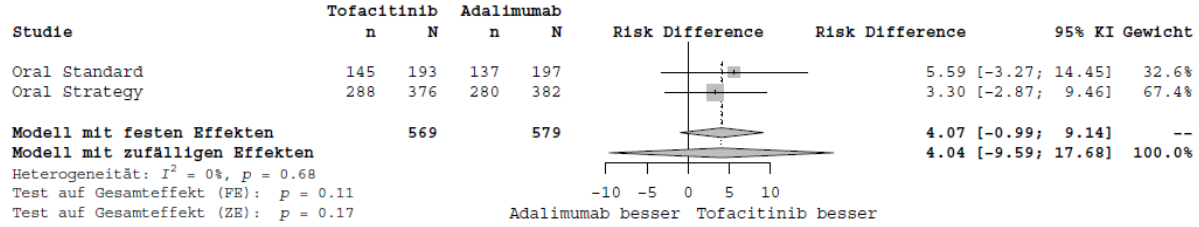


Abbildung 356: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

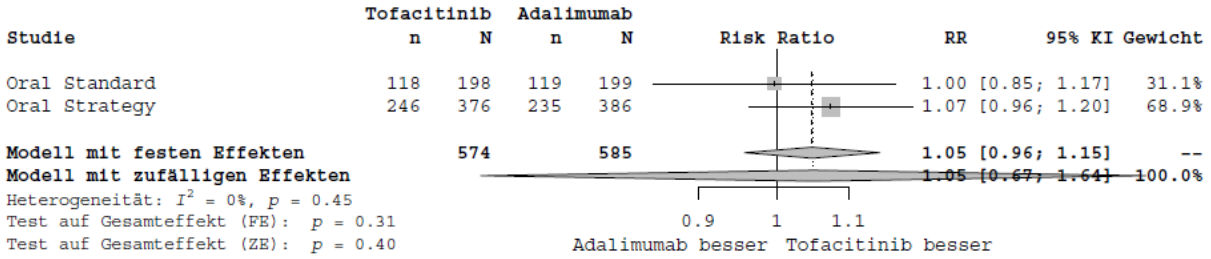


Abbildung 357: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

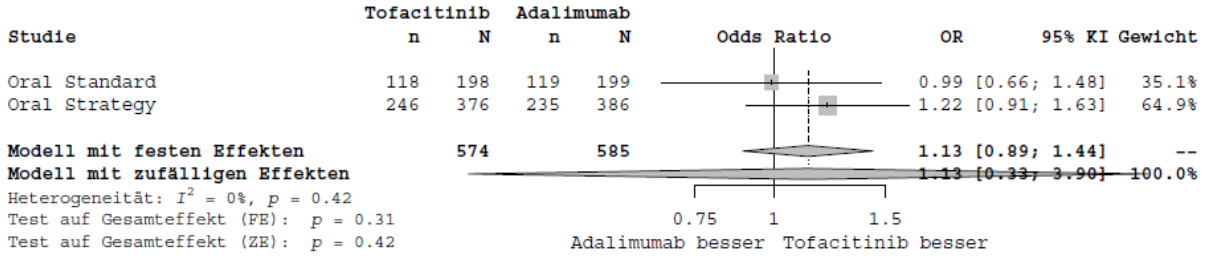


Abbildung 358: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

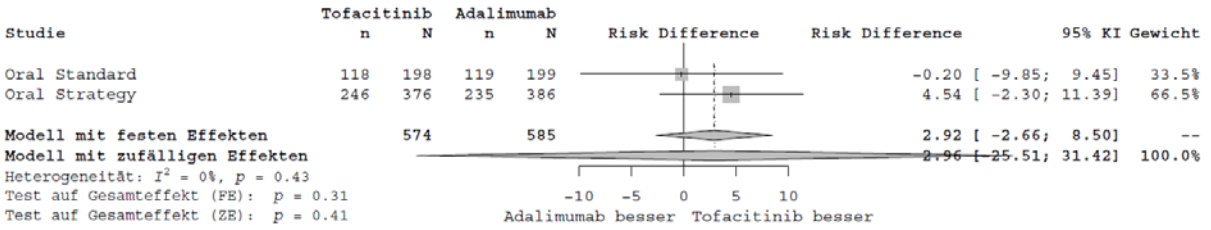


Abbildung 359: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

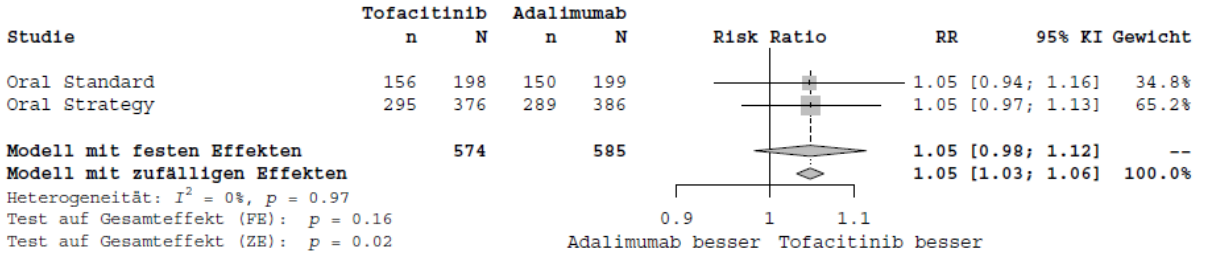


Abbildung 360: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

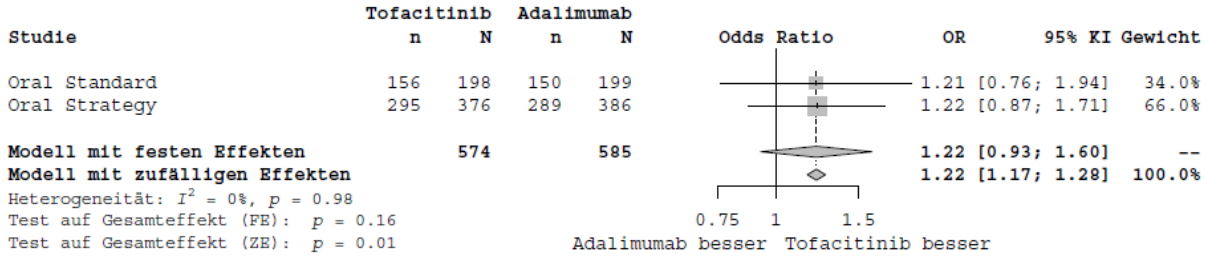


Abbildung 361: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

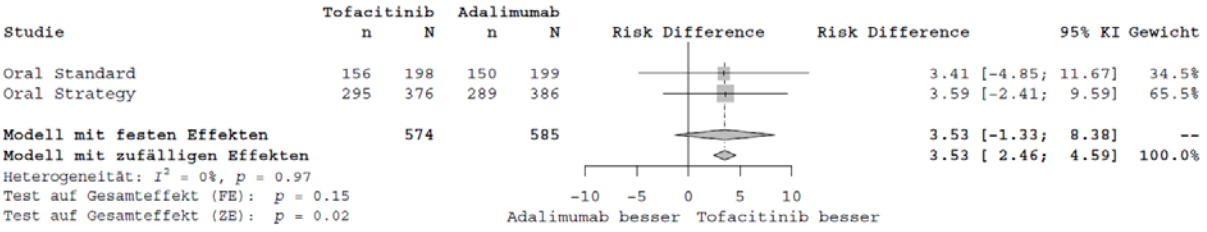


Abbildung 362: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

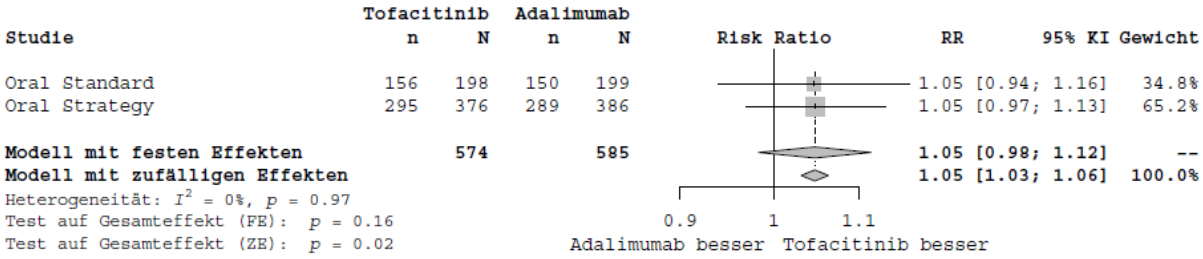


Abbildung 363: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

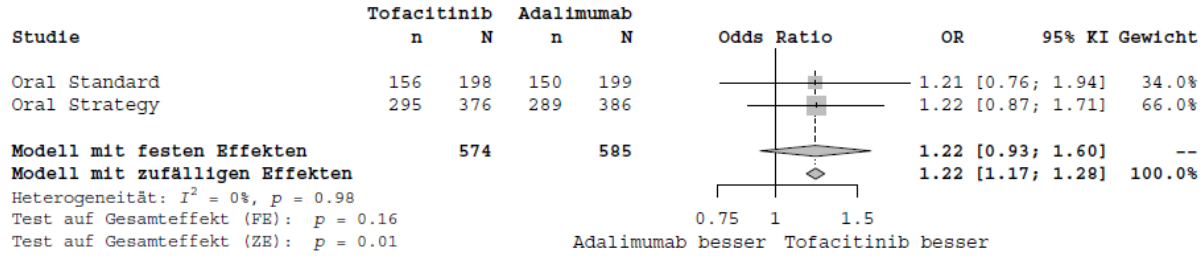


Abbildung 364: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

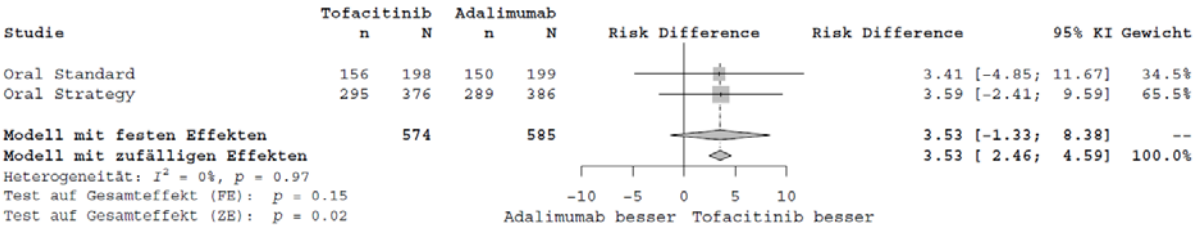


Abbildung 365: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**	**Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Hedges’g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
Morbidität							
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD Tofacitinib + MTX Adalimumab + MTX	198 199	60,0±21,42 57,1±22,26	147 158	27,0±1,92 30,3±1,87	-32,3±27,31 -27,2±28,94	-3,92 [-8,87;1,03] p = 0,120	-0,17 [-0,39;0,06] p = 0,145
ORAL STRATEGY Tofacitinib + MTX Adalimumab + MTX	376 383	61,7±22,02 60,2±23,53	311 314	28,3±1,25 28,9±1,24	-33,7±28,03 -30,6±29,79	-1,58 [-5,00;1,84] p = 0,366	-0,07 [-0,23;0,09] p = 0,373
Meta-Analyse						-2,29 [-5,18;0,60] p = 0,121 I^2 = 0 %	-0,10 [-0,23;0,03] p = 0,118 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, PatGA = *Patient Global Assessment*, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Auch bei Betrachtung des *Patient Global Assessment* (PatGA) (VAS) auf Basis der Mittelwertdifferenzen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf Ebene der Einzelstudien festgestellt werden.

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

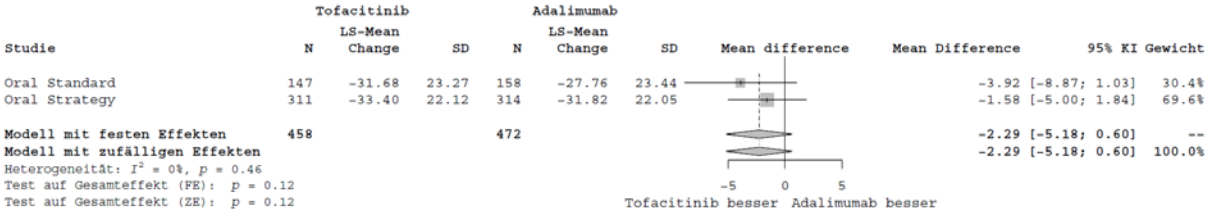


Abbildung 366: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

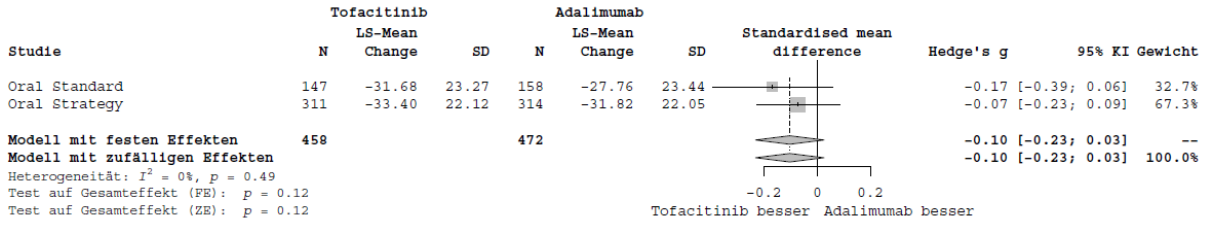


Abbildung 367: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf Basis der VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

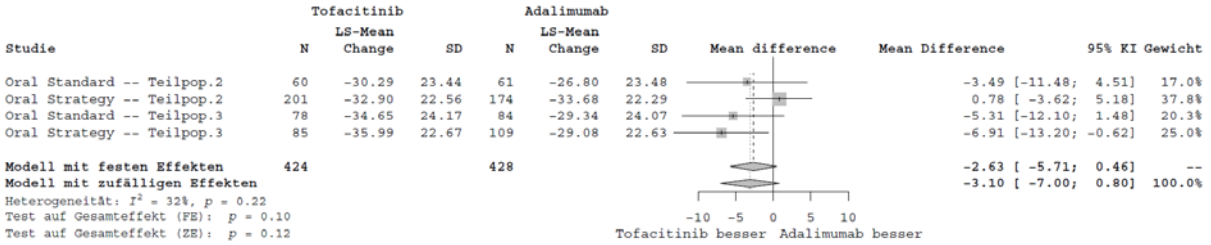


Abbildung 368: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

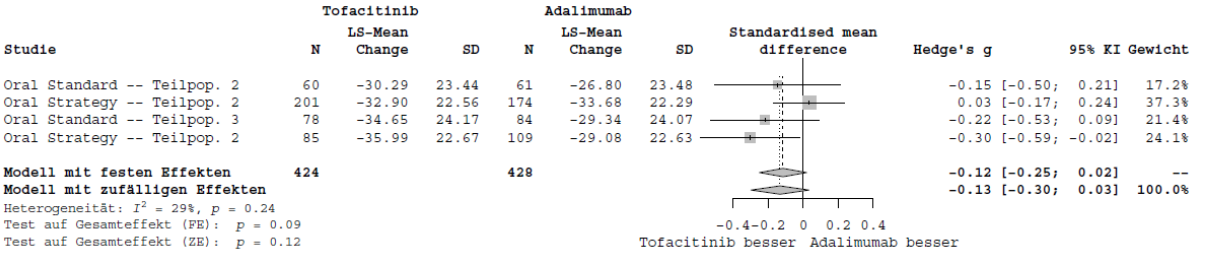


Abbildung 369: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.2.9 Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der PhysGA (*Physician´s Global Assessment*) ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei welcher der Arzt die Krankheitsaktivität des Patienten auf einer Skala von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 100 (höchste Krankheitsaktivität) beurteilt. Der PhysGA wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, falls sich sein Wert um mindestes 10 Punkte auf der Skala gegenüber Baseline verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der PhysGA (*Physician´s Global Assessment*) ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei welcher der Arzt die Krankheitsaktivität des Patienten auf einer Skala von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 100 (höchste Krankheitsaktivität) beurteilt. Der PhysGA wurde zu jeder Studienvisite durch den Arzt erhoben. Diese Bewertung erfolgte anhand der Krankheitssymptome, der Funktionsfähigkeit und der körperlichen Untersuchung des Patienten und sie war unabhängig von der PatGA-Bewertung. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, falls sich sein Wert um mindestes 10 Punkte auf der Skala gegenüber Baseline verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	136/191 (71,2)	147/197 (74,6)	0,95 [0,85–1,08], p = 0,450 0,84 [0,54–1,32], p = 0,449 -3,42% [-12,26%–5,43%], p = 0,449
ORAL STRATEGY	293/376 (77,9)	303/386 (78,5)	0,99 [0,92–1,07], p = 0,848 0,97 [0,69–1,36], p = 0,848 -0,57% [-6,43%–5,29%], p = 0,848
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,98 [0,92–1,05], p = 0,540 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	134/146 (91,8)	143/155 (92,3)	0,99 [0,93–1,06], p = 0,879 0,94 [0,41–2,16], p = 0,879 -0,48% [-6,61%–5,65%], p = 0,879
ORAL STRATEGY	288/309 (93,2)	292/312 (93,6)	1,00 [0,96–1,04], p = 0,847 0,94 [0,50–1,77], p = 0,847 -0,39% [-4,29%–3,52%], p = 0,847
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,00 [0,96–1,03], p = 0,805 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	165/191 (86,4)	171/197 (86,8)	1,00 [0,92–1,08], p = 0,905 0,96 [0,54–1,73], p = 0,905 -0,41% [-7,20%–6,37%], p = 0,905
ORAL STRATEGY	344/374 (92,0)	349/381 (91,6)	1,00 [0,96–1,05], p = 0,850 1,05 [0,63–1,77], p = 0,850 0,38% [-3,54%–4,29%], p = 0,850
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,00 [0,96–1,04], p = 0,951 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	134/198 (67,7)	143/199 (71,9)	0,94 [0,83–1,07], p = 0,365 0,82 [0,53–1,26], p = 0,365 -4,18% [-13,21%–4,84%], p = 0,364
ORAL STRATEGY	288/376 (76,6)	292/386 (75,7)	1,01 [0,94–1,10], p = 0,759 1,05 [0,76–1,47], p = 0,759 0,95% [-5,11%–7,00%], p = 0,759
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,99 [0,92–1,06], p = 0,753 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	134/198 (67,7)	143/199 (71,9)	0,94 [0,83–1,07], p = 0,365 0,82 [0,53–1,26], p = 0,365 -4,18% [-13,21%–4,84%], p = 0,364
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	182/198 (91,9)	184/199 (92,5)	0,99 [0,94–1,05], p = 0,840 0,93 [0,45–1,93], p = 0,840 -0,54% [-5,82%–4,74%], p = 0,840
ORAL STRATEGY	351/376 (93,4)	361/386 (93,5)	1,00 [0,96–1,04], p = 0,924 0,97 [0,55–1,73], p = 0,924 -0,17% [-3,69%–3,34%], p = 0,924
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,00 [0,97–1,03], p = 0,842 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	182/198 (91,9)	183/199 (92,0)	1,00 [0,94–1,06], p = 0,988 0,99 [0,48–2,05], p = 0,988 -0,04% [-5,40%–5,32%], p = 0,988
ORAL STRATEGY	350/376 (93,1)	361/386 (93,5)	1,00 [0,96–1,03], p = 0,809 0,93 [0,53–1,65], p = 0,809 -0,44% [-3,99%–3,11%], p = 0,809
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,00 [0,97–1,03], p = 0,842 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, PhysGA = *Physician Global Assessment*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich nach 12 Monaten auf der Ebene der Gesamtpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität (PhysGA) durch den Arzt mittels VAS (Verbesserung ≥ 10 Punkte) zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX, welches sich auf Basis der Sensitivitätsanalysen bestätigte.

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

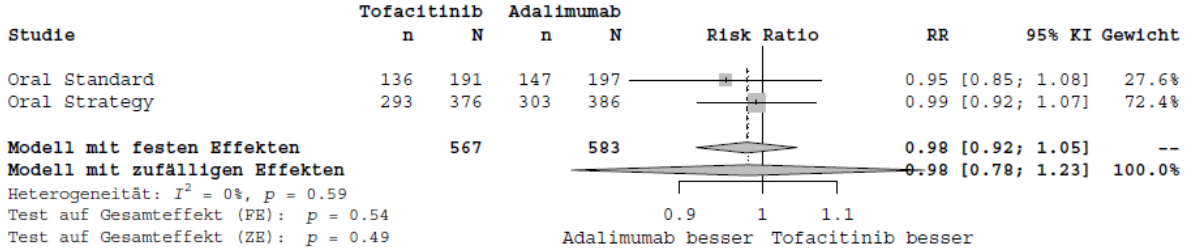


Abbildung 370: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

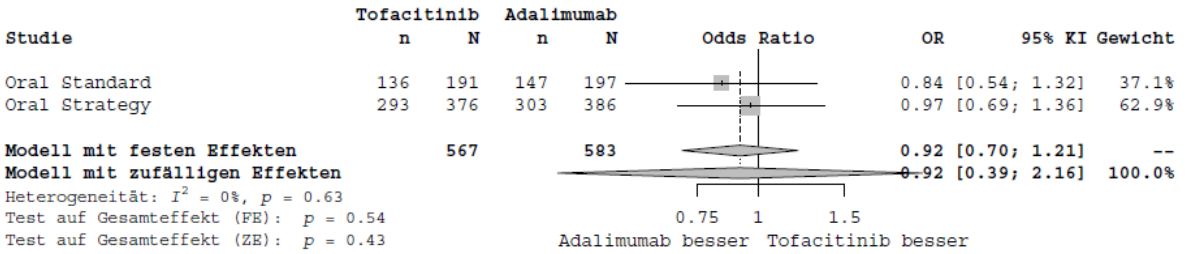


Abbildung 371: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

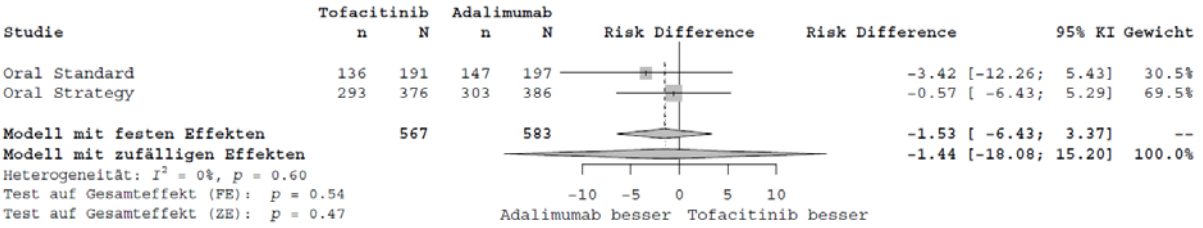


Abbildung 372: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 376 bis Abbildung 390).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

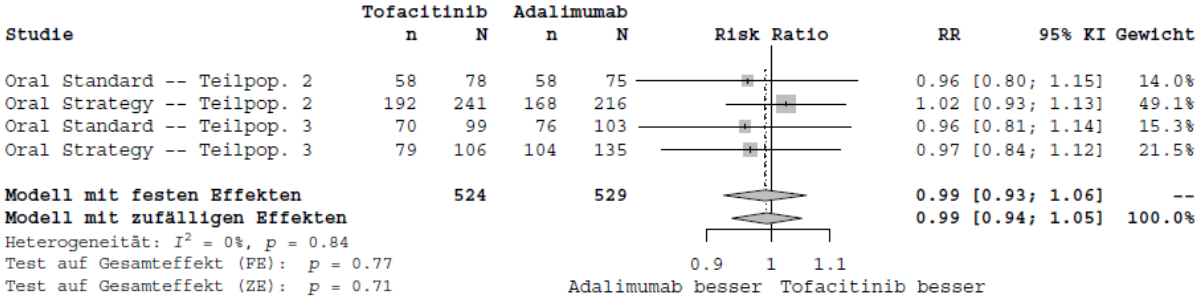


Abbildung 373: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

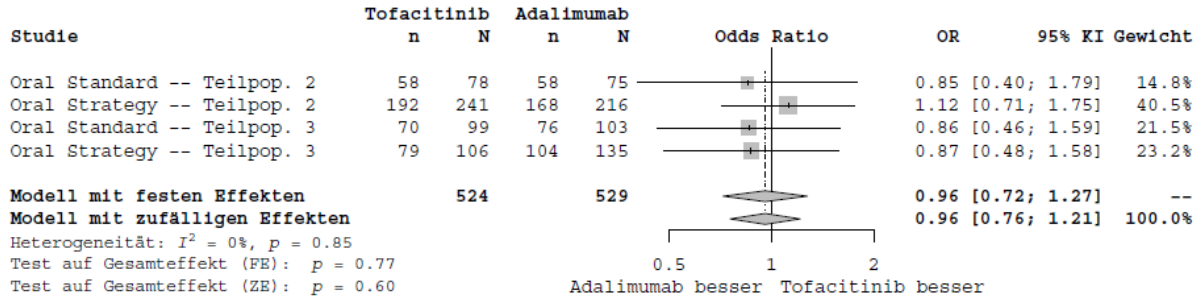


Abbildung 374: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

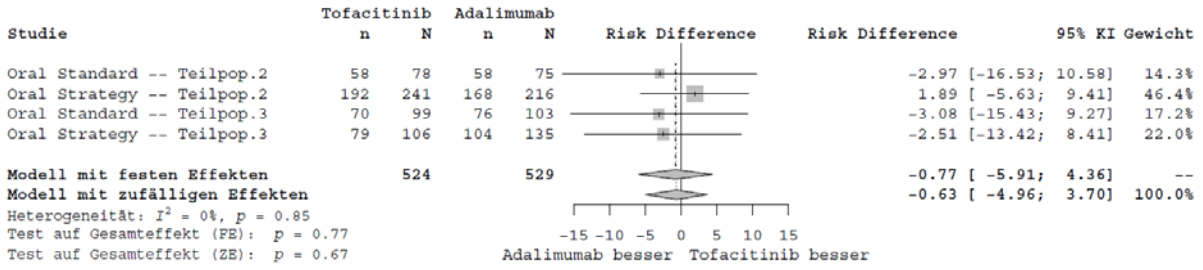


Abbildung 375: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

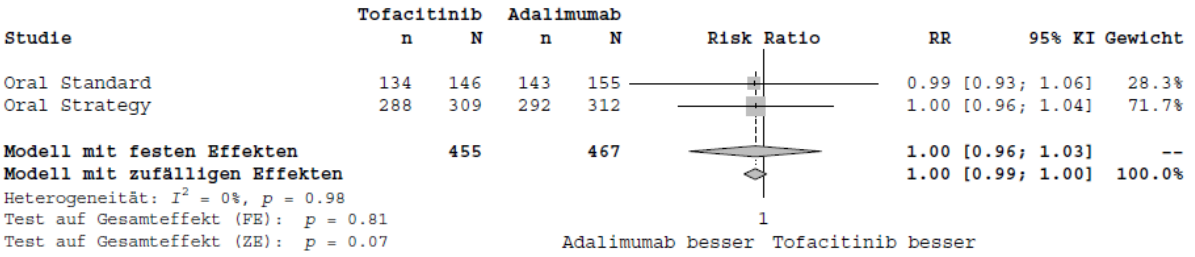


Abbildung 376: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

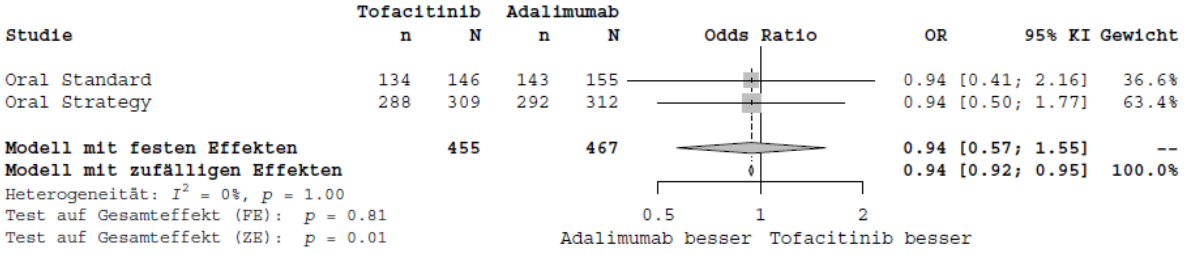


Abbildung 377: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

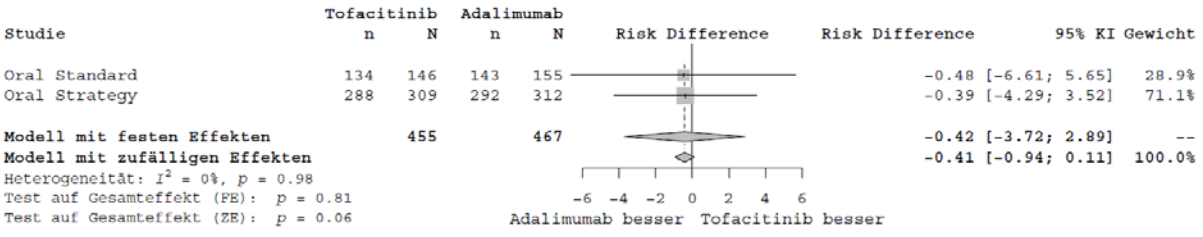


Abbildung 378: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

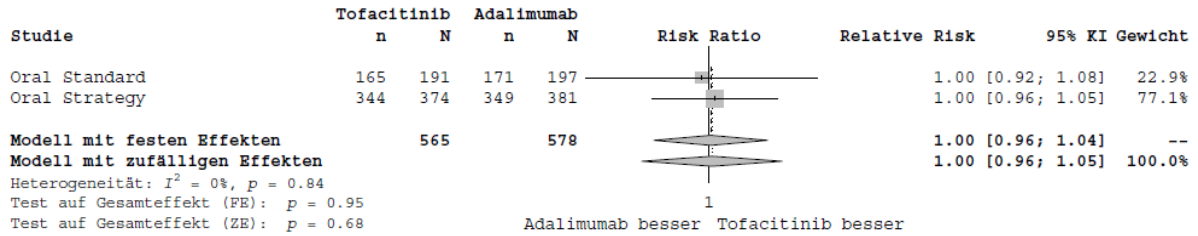


Abbildung 379: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

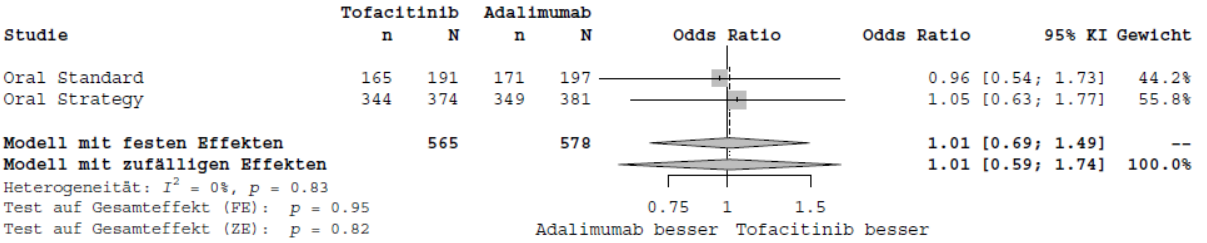


Abbildung 380: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

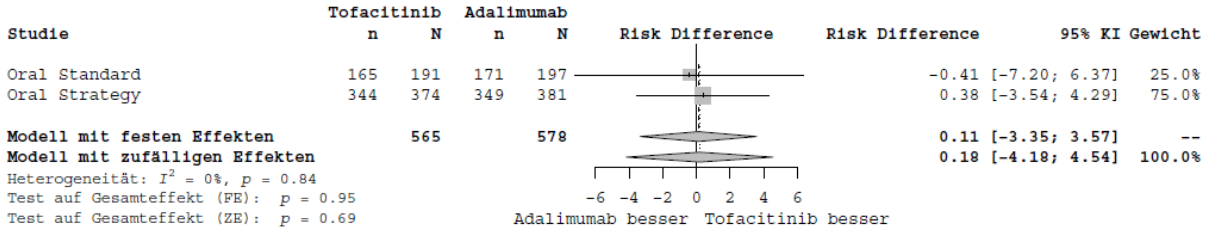


Abbildung 381: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

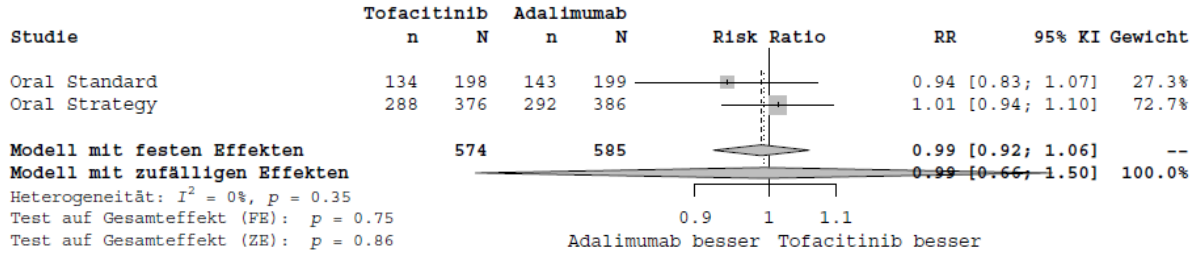


Abbildung 382: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

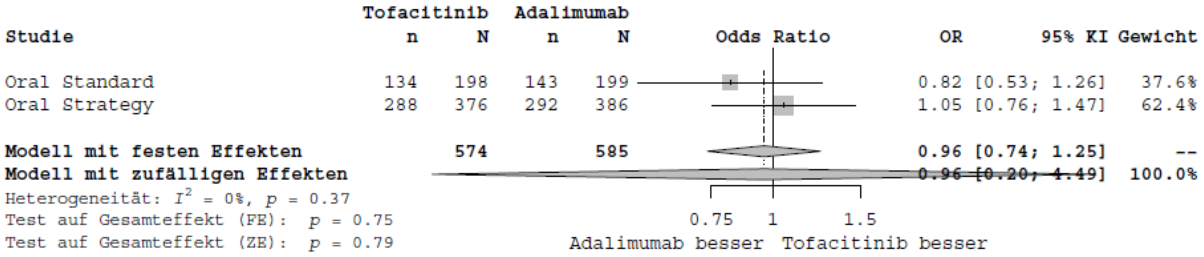


Abbildung 383: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

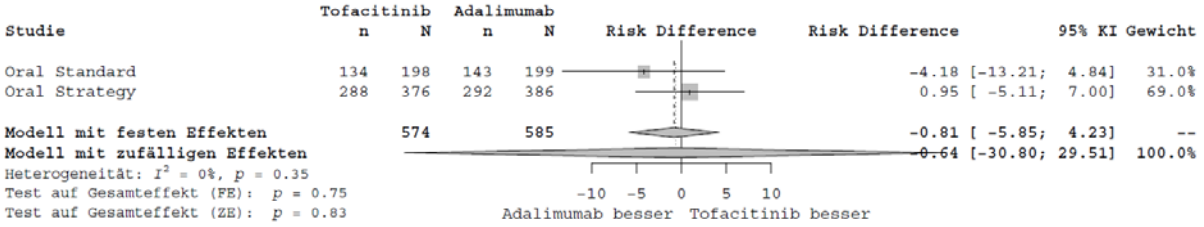


Abbildung 384: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

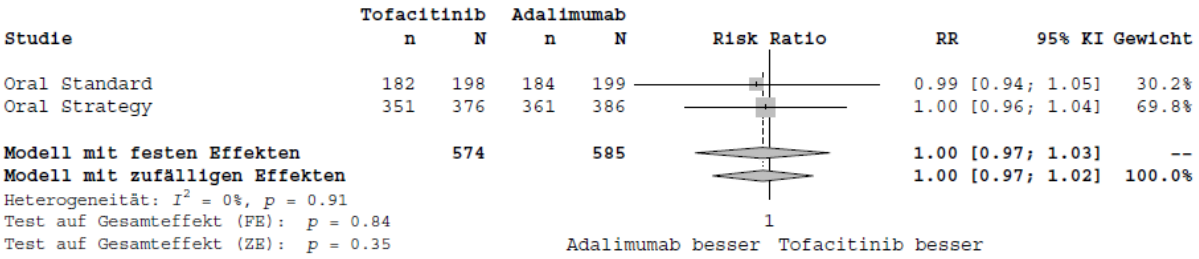


Abbildung 385: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

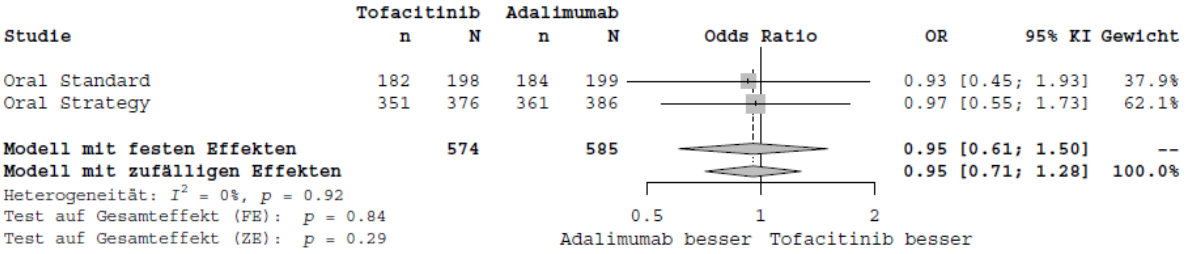


Abbildung 386: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

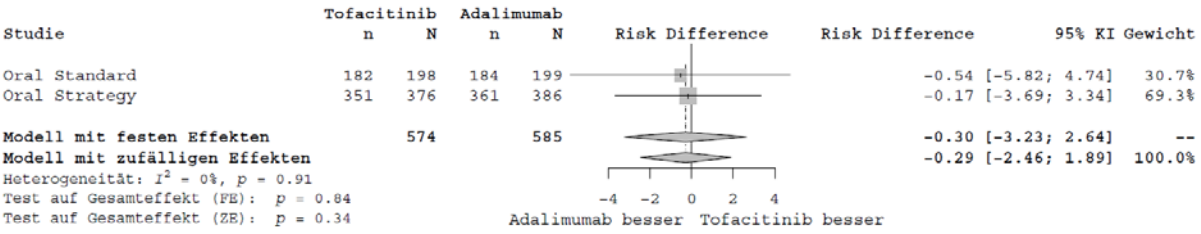


Abbildung 387: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

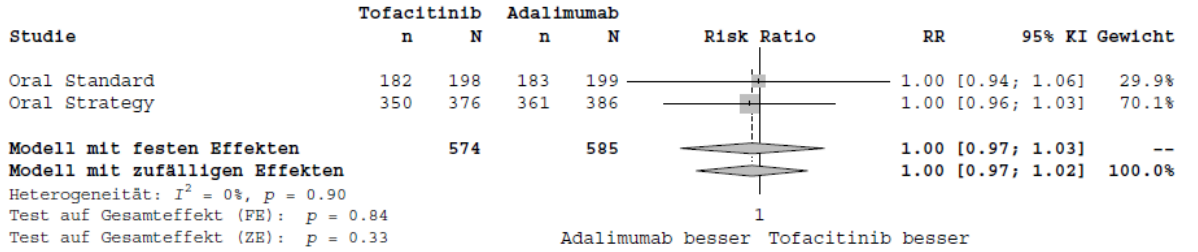


Abbildung 388: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

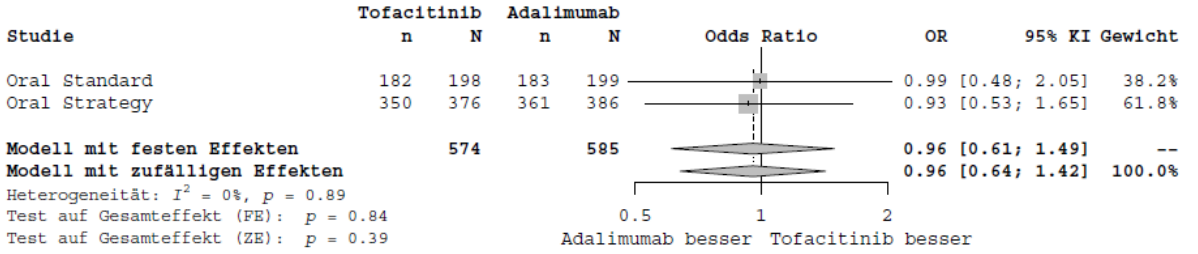


Abbildung 389: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

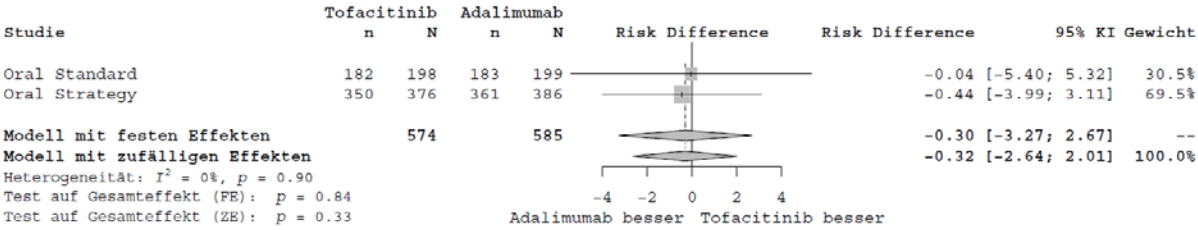


Abbildung 390: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**	**Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
Morbidität							
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD Tofacitinib + MTX Adalimumab + MTX	196 199	59,9±16,85 58,6±16,02	146 155	18,6±16,28 20,4±17,03	-41,4±22,51 -38,7±20,20	-2,09 [-6,10;1,91] p = 0,306	-0,11 [-0,34;0,11] p = 0,334
ORAL STRATEGY Tofacitinib + MTX Adalimumab + MTX	374 382	60,7±17,95 60,3±19,59	309 312	17,2±15,47 17,5±16,56	-43,3±22,20 -42,8±22,22	-0,36 [-2,95;2,24] p = 0,787	-0,02 [-0,18;0,14] p = 0,790
Meta-Analyse						-0,84 [-3,07;1,39] p = 0,461 I^2 = 0 %	-0,05 [-0,18;0,08] p = 0,442 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, PatGA = *Patient Global Assessment*, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Auch bei Betrachtung des *Physician Global Assessment* (PhysGA) (VAS) auf Basis der Mittelwertdifferenzen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf Ebene der Einzelstudien festgestellt werden.

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

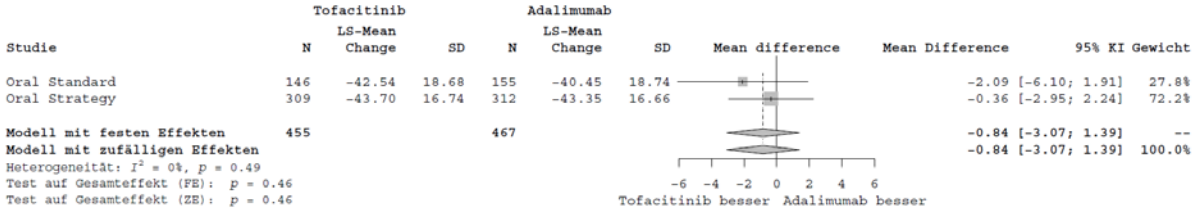


Abbildung 391: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mean Difference) – keine Imputation

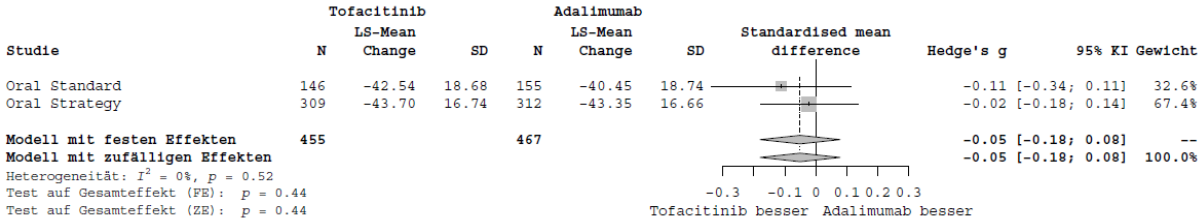


Abbildung 392: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt auf Basis der VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

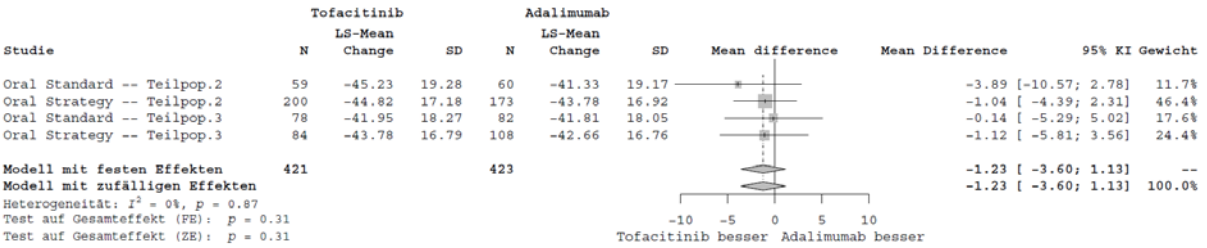


Abbildung 393: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mean Difference) – keine Imputation

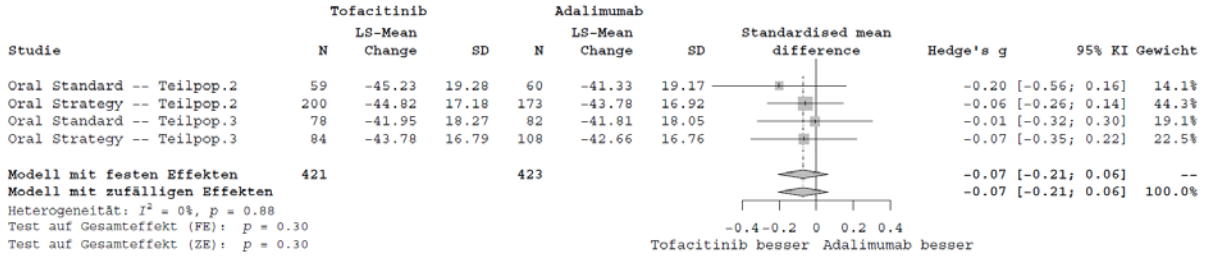


Abbildung 394: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.2.10 Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Die Anzahl der empfindlichen/druckschmerzhaften Gelenke wird mittels zweier verschiedener Ansätze bestimmt. Zum einen von insgesamt 28 Gelenken und zum anderen auf Basis von insgesamt 68 Gelenken. **Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28):** Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Knie-, Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke und proximale Interphalangealgelenke. **Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68):** Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Oberkörper: Temporomandibular-, Sternoklavikular-, Akromioklavikulargelenk Obere Extremitäten: Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke, Daumeninterphalangealgelenk, proximale und distale Interphalangealgelenke Untere Extremitäten: Hüft-, Knie-, Sprung-, Fußwurzelgelenk, Zehengrundgelenke, Interphalangealgelenk des großen Zehs, proximale und distale Interphalangealgelenke. Die Gelenke wurden an jeder Studienvisite auf Empfindlichkeit/Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Für beide Varianten (28 bzw. 68 Gelenke) gilt, dass ein Patient als Responder gezählt wird, falls sich in der klinischen Untersuchung maximal ein Gelenk als empfindlich/druckschmerzhaft zeigt. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 berichtet. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Die Anzahl der empfindlichen/druckschmerzhaften Gelenke wird anhand von insgesamt 28 Gelenken ermittelt. **Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28):** Zur Ermittlung der Anzahl an empfindlichen oder druckschmerzhaften Gelenken wurden 28 Gelenke bewertet. Die Reaktion auf Druck/Bewegung pro Gelenk wurde anhand der folgenden Skala bewertet: vorhanden/nicht vorhanden/nicht bewertet/nicht zutreffend (bei künstlichen Gelenken). Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Knie-, Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke und proximale Interphalangealgelenke. Künstliche Gelenke wurden nicht bewertet. Die Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke wurde zu jedem Studienzeitpunkt

Studie	Operationalisierung
	erhoben. Ein Patient gilt als Responder, falls sich in der klinischen Untersuchung maximal ein Gelenk als empfindlich/druckschmerzhaft zeigt. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 berichtet. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	54/193 (28,0)	60/197 (30,5)	0,92 [0,67–1,25], p = 0,591 0,89 [0,57–1,37], p = 0,591 -2,48% [-11,50%–6,55%], p = 0,590
ORAL STRATEGY	134/376 (35,6)	147/386 (38,1)	0,94 [0,78–1,13], p = 0,485 0,90 [0,67–1,21], p = 0,484 -2,44% [-9,29%–4,40%], p = 0,484
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,93 [0,79–1,09], p = 0,379 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	52/148 (35,1)	59/158 (37,3)	0,94 [0,70–1,27], p = 0,689 0,91 [0,57–1,45], p = 0,688 -2,21% [-12,98%–8,57%], p = 0,688
ORAL STRATEGY	131/311 (42,1)	141/317 (44,5)	0,95 [0,79–1,13], p = 0,551 0,91 [0,66–1,25], p = 0,551 -2,36% [-10,11%–5,39%], p = 0,551
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,95 [0,81–1,10], p = 0,473 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	63/193 (32,6)	66/197 (33,5)	0,97 [0,73–1,29], p = 0,857 0,96 [0,63–1,47], p = 0,857 -0,86% [-10,20%–8,48%], p = 0,857
ORAL STRATEGY	148/376 (39,4)	157/385 (40,8)	0,97 [0,81–1,15], p = 0,690 0,94 [0,71–1,26], p = 0,690 -1,42% [-8,38%–5,55%], p = 0,690
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,97 [0,83–1,12], p = 0,667 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	52/198 (26,3)	59/199 (29,7)	0,89 [0,65–1,22], p = 0,453 0,85 [0,54–1,31], p = 0,453 -3,39% [-12,21%–5,44%], p = 0,452
ORAL STRATEGY	131/376 (34,8)	141/386 (36,5)	0,95 [0,79–1,15], p = 0,627 0,93 [0,69–1,25], p = 0,627 -1,69% [-8,49%–5,11%], p = 0,627
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,93 [0,79–1,10], p = 0,410 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	52/198 (26,3)	59/199 (29,7)	0,89 [0,65–1,22], p = 0,453 0,85 [0,54–1,31], p = 0,453 -3,39% [-12,21%–5,44%], p = 0,452
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	71/198 (35,9)	74/199 (37,2)	0,96 [0,74–1,25], p = 0,784 0,94 [0,63–1,42], p = 0,784 -1,33% [-10,80%–8,14%], p = 0,784
ORAL STRATEGY	160/376 (42,6)	172/386 (44,6)	0,95 [0,81–1,12], p = 0,577 0,92 [0,69–1,23], p = 0,577 -2,01% [-9,05%–5,03%], p = 0,576
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,96 [0,83–1,10], p = 0,539 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	70/198 (35,4)	73/199 (36,7)	0,96 [0,74–1,25], p = 0,783 0,94 [0,63–1,42], p = 0,783 -1,33% [-10,77%–8,11%], p = 0,783
ORAL STRATEGY	158/376 (42,0)	170/386 (44,0)	0,95 [0,81–1,12], p = 0,574 0,92 [0,69–1,23], p = 0,573 -2,02% [-9,05%–5,01%], p = 0,573
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,96 [0,83–1,10], p = 0,536 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Die Responderrate unter Adalimumab+MTX ist in Bezug auf die Anzahl an 28 empfindlichen/druckschmerzhaften Gelenken ≤ 1 nach 12 Monaten geringfügig höher im Vergleich zu Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD (30,5 % vs. 28,0 %) und ORAL STRATEGY (38,1 % vs. 35,6 %). Aus diesem geringfügigen Unterschied in der Responderrate ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils dieses Ergebnis und seine Robustheit.

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

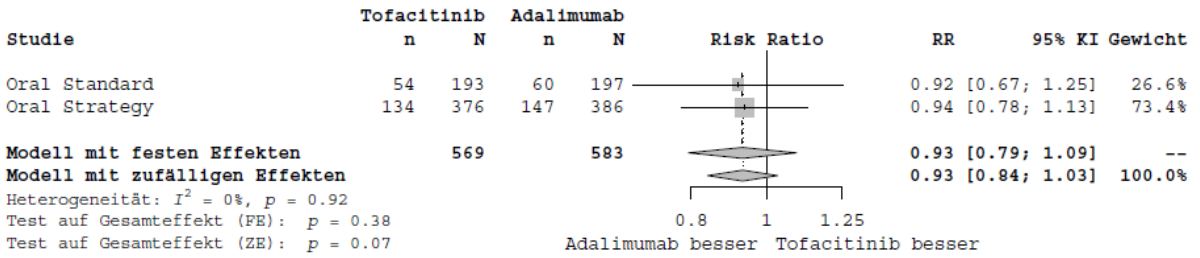


Abbildung 395: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

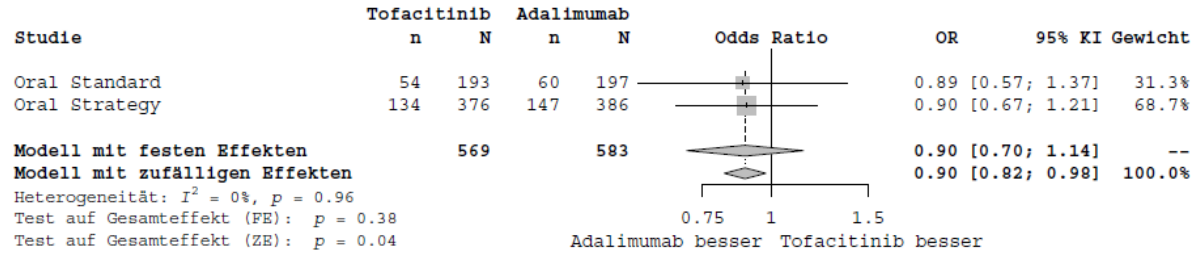


Abbildung 396: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

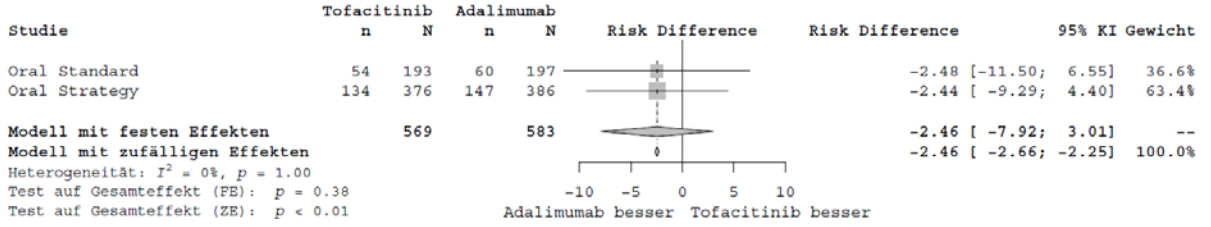


Abbildung 397: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 401 bis Abbildung 415).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

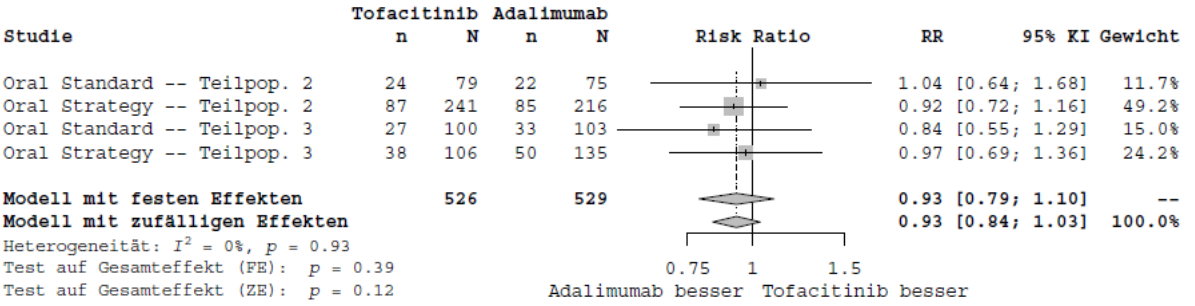


Abbildung 398: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

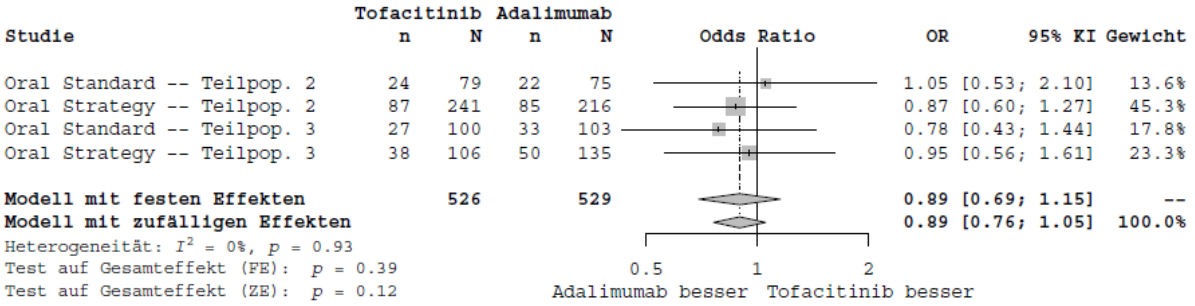


Abbildung 399: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

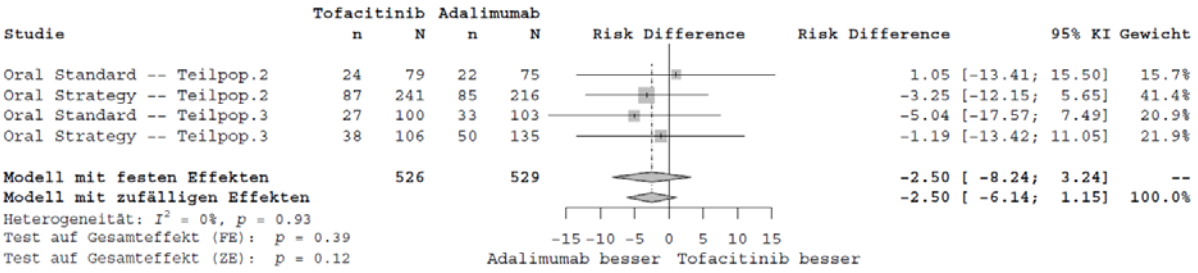


Abbildung 400: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

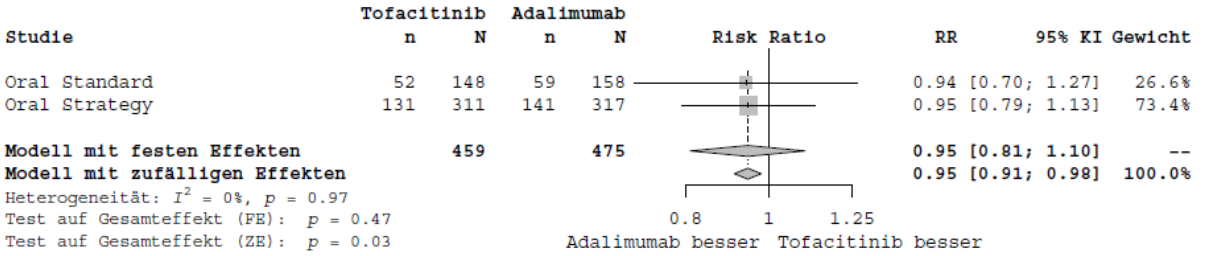


Abbildung 401: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

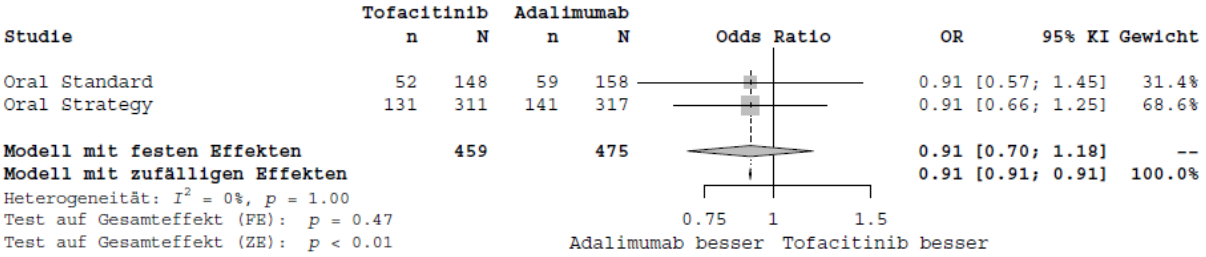


Abbildung 402: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

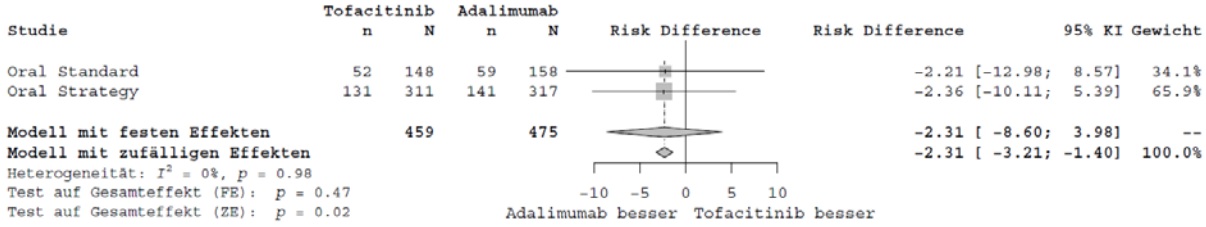


Abbildung 403: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

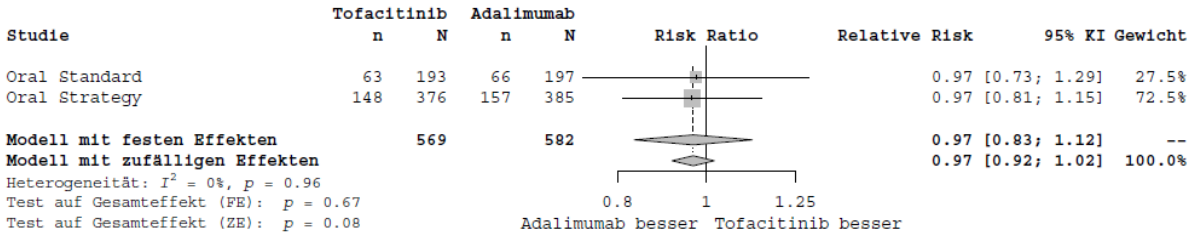


Abbildung 404: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

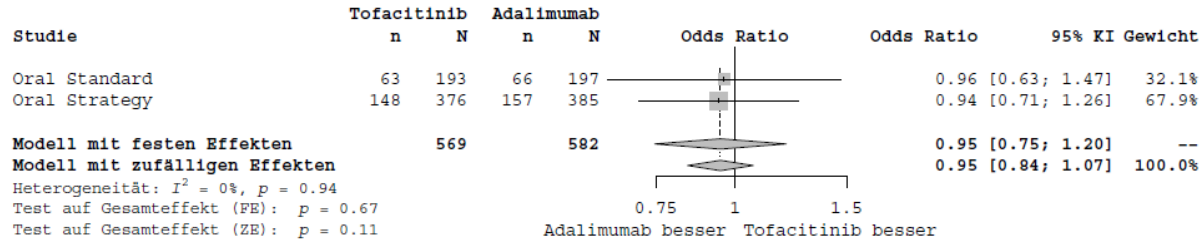


Abbildung 405: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

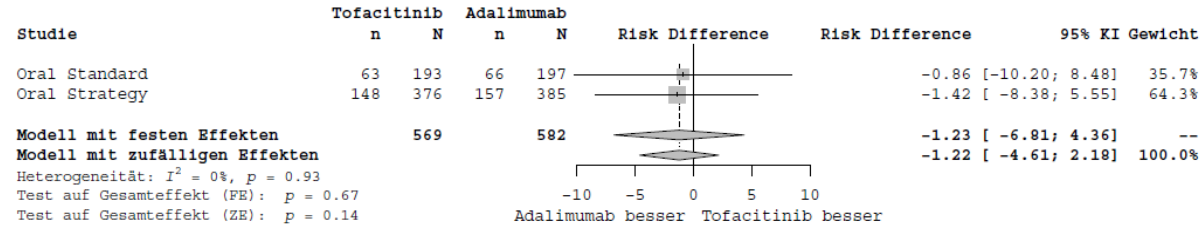


Abbildung 406: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

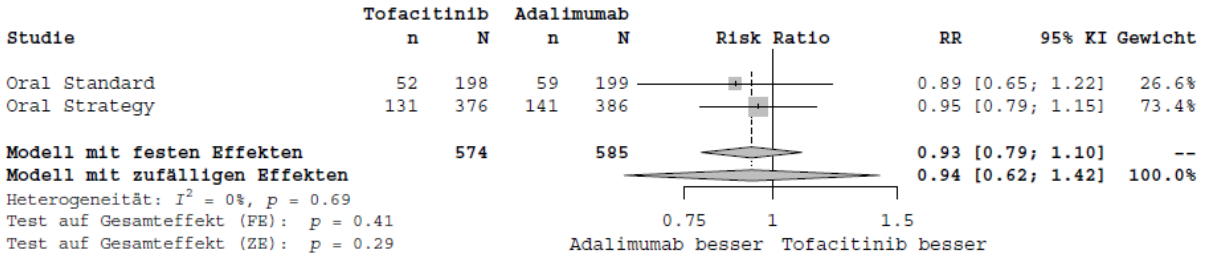


Abbildung 407: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

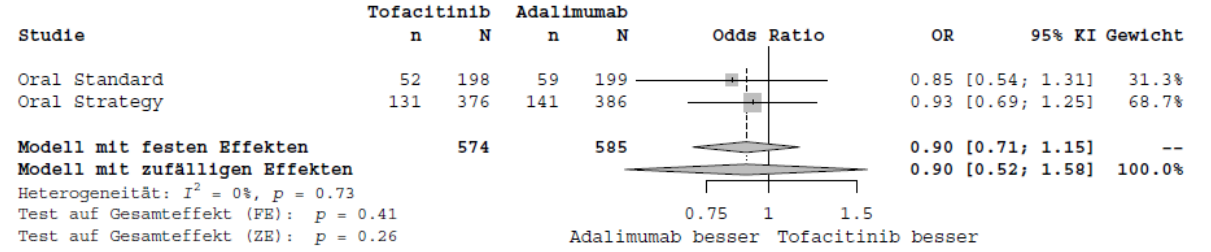


Abbildung 408: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

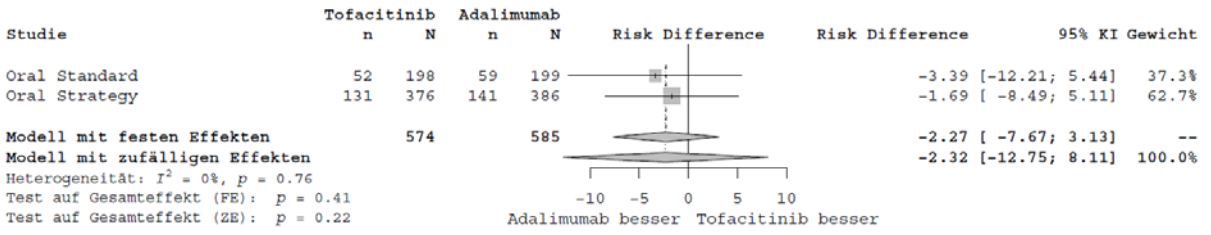


Abbildung 409: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

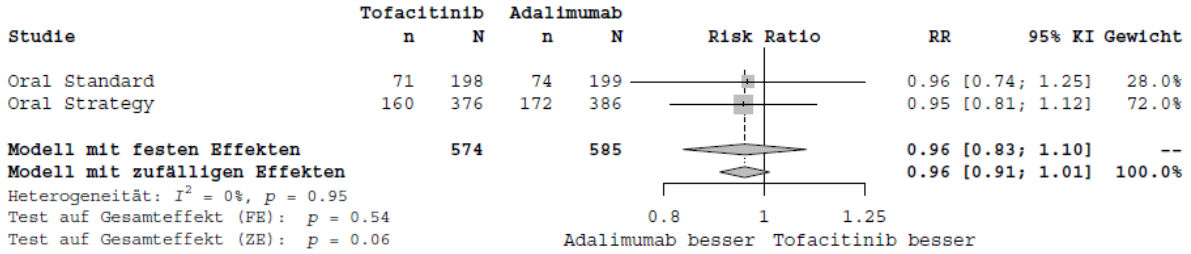


Abbildung 410: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

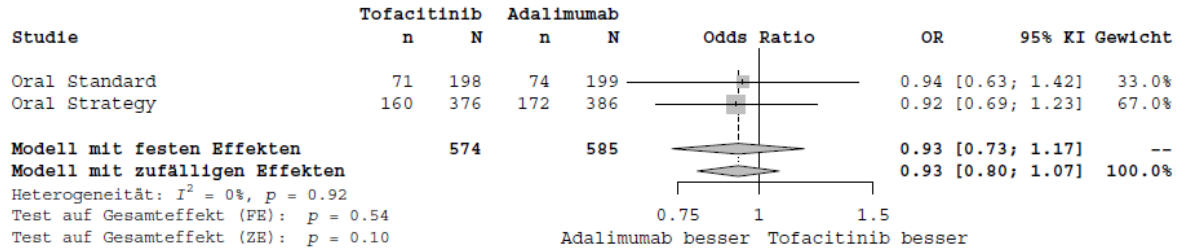


Abbildung 411: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

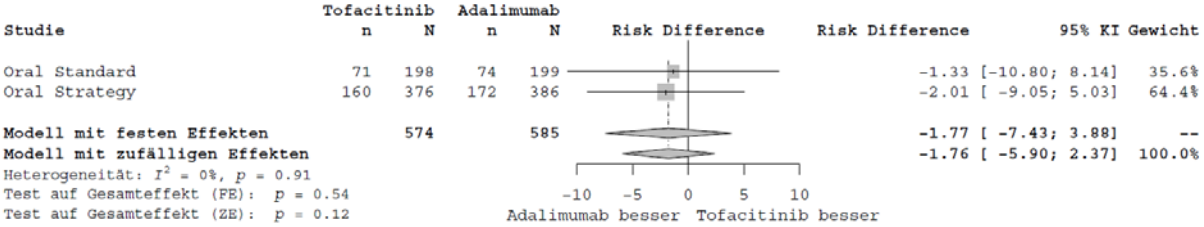


Abbildung 412: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

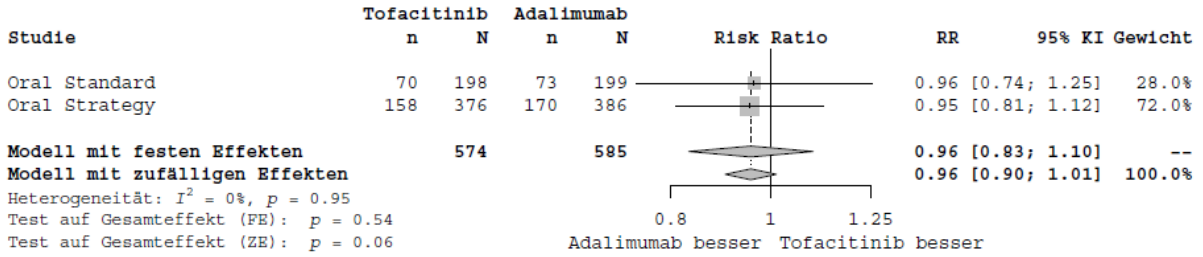


Abbildung 413: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

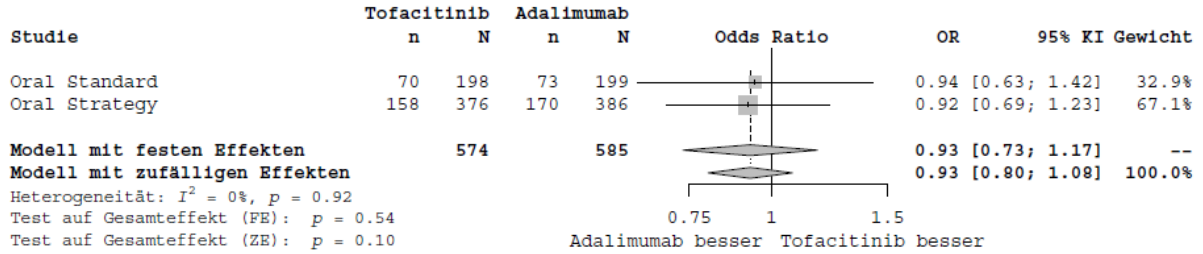


Abbildung 414: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

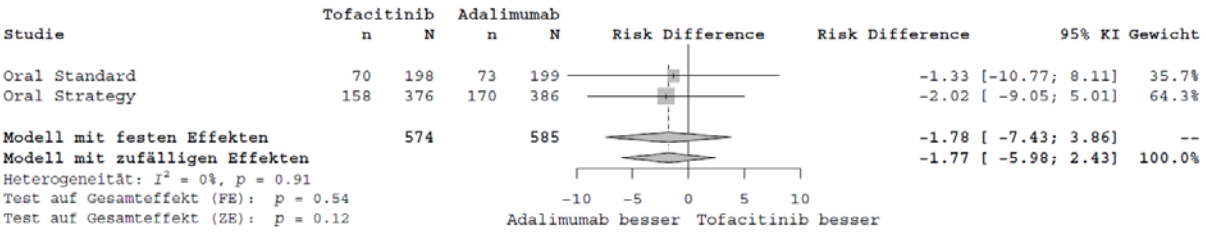


Abbildung 415: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	35/193 (18,1)	44/197 (22,3)	0,81 [0,55–1,21], p = 0,304 0,77 [0,47–1,27], p = 0,303 -4,20% [-12,16%–3,76%], p = 0,301
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	33/148 (22,3)	43/158 (27,2)	0,82 [0,55–1,22], p = 0,322 0,77 [0,46–1,29], p = 0,320 -4,92% [-14,57%–4,73%], p = 0,318
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	42/193 (21,8)	49/197 (24,9)	0,87 [0,61–1,26], p = 0,468 0,84 [0,52–1,34], p = 0,468 -3,11% [-11,50%–5,27%], p = 0,467
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	33/198 (16,7)	43/199 (21,6)	0,77 [0,51–1,16], p = 0,213 0,73 [0,44–1,20], p = 0,212 -4,94% [-12,66%–2,78%], p = 0,210
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	33/198 (16,7)	43/199 (21,6)	0,77 [0,51–1,16], p = 0,213 0,73 [0,44–1,20], p = 0,212 -4,94% [-12,66%–2,78%], p = 0,210
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	47/198 (23,7)	54/199 (27,1)	0,87 [0,62–1,23], p = 0,438 0,84 [0,53–1,31], p = 0,437 -3,40% [-11,96%–5,16%], p = 0,437
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	44/198 (22,2)	52/199 (26,1)	0,85 [0,60–1,21], p = 0,364 0,81 [0,51–1,28], p = 0,364 -3,91% [-12,32%–4,51%], p = 0,363
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*,

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Auch bei Beurteilung der Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke ≤ 1 auf Basis von 68 Gelenken in der Studie ORAL STANDARD zeigte sich unter der Behandlung mit Adalimumab+MTX eine geringfügig höhere Responderrate (22,3 % vs. 18,1 %) als unter Tofacitinib+MTX. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant. Eine Auswertung für die Studie ORAL STRATEGY war nicht möglich, da eine Beurteilung lediglich auf 28 Gelenken erfolgte.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigte sich das Ergebnis der Primäranalyse.

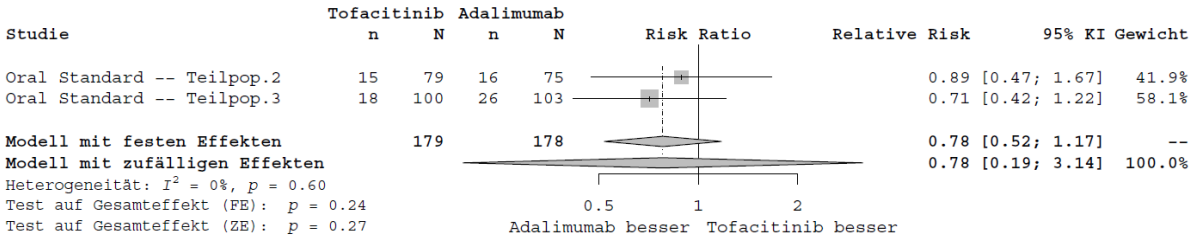


Abbildung 416: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

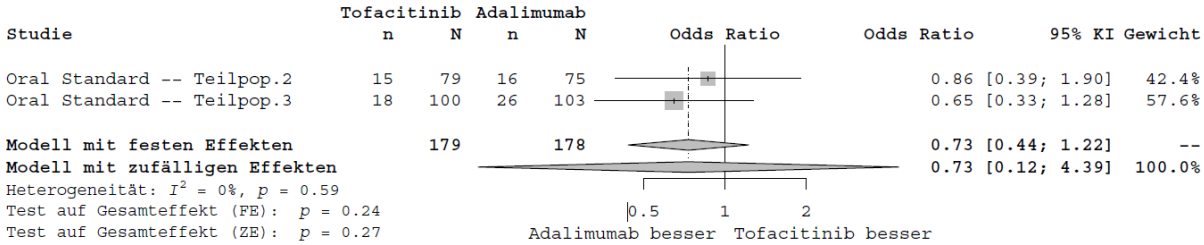


Abbildung 417: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

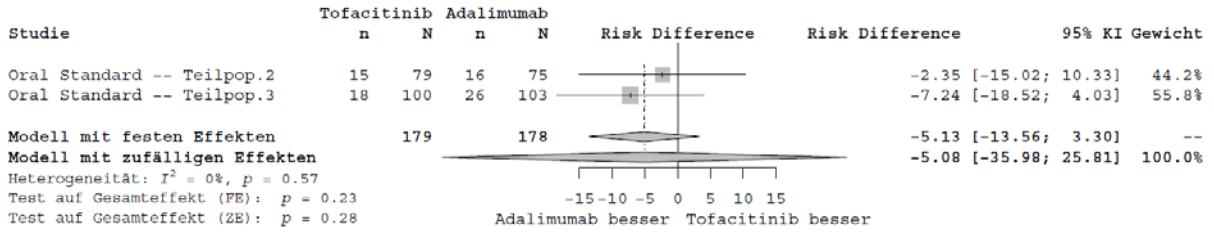


Abbildung 418: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Studienpopulation der Studie ORAL STANDARD – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da die Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke ≤ 1 in der Studie ORAL STRATEGY nur auf Basis von 28 Gelenken untersucht wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.11 Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Die Anzahl der geschwollenen Gelenke wird mittels zweier verschiedener Ansätze bestimmt. Zum einen von insgesamt 28 Gelenken und zum anderen auf Basis von insgesamt 66 Gelenken. **Anzahl geschwollener Gelenke (28):** Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Knie-, Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke und proximale Interphalangealgelenke. **Anzahl geschwollener Gelenke (66):** Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Oberkörper: Temporomandibular-, Sternoklavikular-, Akromioklavikulargelenk Obere Extremitäten: Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke, Daumeninterphalangealgelenk, proximale und distale Interphalangealgelenke Untere Extremitäten: Knie-, Sprung-, Fußwurzelgelenk, Zehengrundgelenke, Interphalangealgelenk des großen Zehs, proximale und distale Interphalangealgelenke. Die Gelenke wurden an jeder Studienvisite auf Schwellungen untersucht. Für beide Varianten (28 bzw. 66 Gelenke) gilt, dass ein Patient als Responder gezählt wird, falls sich in der klinischen Untersuchung maximal ein Gelenk als geschwollen zeigt. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 berichtet. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Die Anzahl der geschwollenen Gelenke wird anhand von insgesamt 28 Gelenken ermittelt. **Anzahl geschwollener Gelenke (28):** Zur Ermittlung der Anzahl an geschwollenen Gelenken wurden insgesamt 28 Gelenke anhand der folgenden Skala bewertet: vorhanden/nicht vorhanden/nicht bewertet/nicht zutreffend (bei künstlichen Gelenken). Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Knie-, Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke und proximale Interphalangealgelenke. Künstliche Gelenke wurden nicht bewertet. Die Anzahl geschwollener Gelenke wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Ein Patient gilt als Responder, falls sich in der klinischen Untersuchung maximal ein Gelenk als geschwollen aufweist. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 berichtet. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als

Studie	Operationalisierung
	Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	83/193 (43,0)	77/197 (39,1)	1,10 [0,87–1,40], p = 0,432 1,18 [0,79–1,76], p = 0,432 3,92% [-5,84%–13,68%], p = 0,431
ORAL STRATEGY	190/376 (50,5)	203/386 (52,6)	0,96 [0,84–1,10], p = 0,570 0,92 [0,69–1,22], p = 0,570 -2,06% [-9,15%–5,04%], p = 0,570
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,00 [0,89–1,13], p = 0,990 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	81/148 (54,7)	76/158 (48,1)	1,14 [0,91–1,42], p = 0,247 1,30 [0,83–2,04], p = 0,247 6,63% [-4,55%–17,81%], p = 0,245
ORAL STRATEGY	186/311 (59,8)	195/317 (61,5)	0,97 [0,86–1,10], p = 0,662 0,93 [0,68–1,28], p = 0,662 -1,71% [-9,35%–5,93%], p = 0,662
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,91–1,14], p = 0,751 I^2 = 34 %
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	95/193 (49,2)	84/197 (42,6)	1,15 [0,93–1,43], p = 0,193 1,30 [0,87–1,94], p = 0,192 6,58% [-3,29%–16,45%], p = 0,191
ORAL STRATEGY	209/376 (55,6)	228/385 (59,2)	0,94 [0,83–1,06], p = 0,311 0,86 [0,65–1,15], p = 0,311 -3,64% [-10,66%–3,39%], p = 0,310
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,00 [0,90–1,11], p = 0,953 I^2 = 63 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	81/198 (40,9)	76/199 (38,2)	1,07 [0,84–1,37], p = 0,580 1,12 [0,75–1,68], p = 0,580 2,72% [-6,90%–12,33%], p = 0,580
ORAL STRATEGY	186/376 (49,5)	195/386 (50,5)	0,98 [0,85–1,13], p = 0,772 0,96 [0,72–1,27], p = 0,772 -1,05% [-8,15%–6,05%], p = 0,772
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,89–1,14], p = 0,934 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	81/198 (40,9)	76/199 (38,2)	1,07 [0,84–1,37], p = 0,580 1,12 [0,75–1,68], p = 0,580 2,72% [-6,90%–12,33%], p = 0,580
ORAL STRATEGY	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	105/198 (53,0)	96/199 (48,2)	1,10 [0,90–1,34], p = 0,341 1,21 [0,82–1,80], p = 0,340 4,79% [-5,04%–14,61%], p = 0,339
ORAL STRATEGY	226/376 (60,1)	237/386 (61,4)	0,98 [0,87–1,10], p = 0,715 0,95 [0,71–1,27], p = 0,715 -1,29% [-8,23%–5,64%], p = 0,715
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,92–1,12], p = 0,785 I^2 = 2 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	105/198 (53,0)	96/199 (48,2)	1,10 [0,90–1,34], p = 0,341 1,21 [0,82–1,80], p = 0,340 4,79% [-5,04%–14,61%], p = 0,339
ORAL STRATEGY	225/376 (59,8)	236/386 (61,1)	0,98 [0,87–1,10], p = 0,714 0,95 [0,71–1,27], p = 0,714 -1,30% [-8,24%–5,64%], p = 0,714
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,92–1,12], p = 0,786 I^2 = 2 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich nach 12 Monaten auf der Ebene der Gesamtpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX in der Anzahl der Patienten, die ein oder weniger geschwollene Gelenke (28) aufwiesen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen untersützten das Ergebnis der jeweiligen Primäranalyse.

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

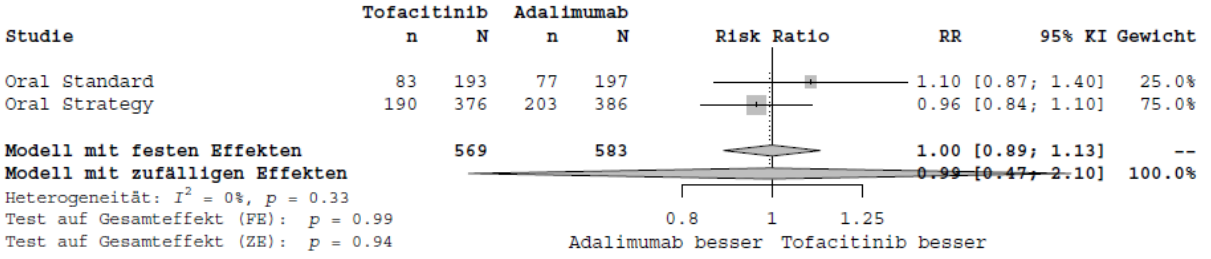


Abbildung 419: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

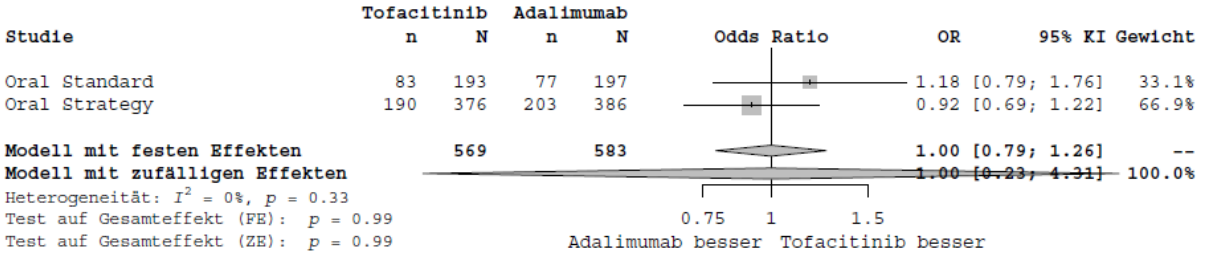


Abbildung 420: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

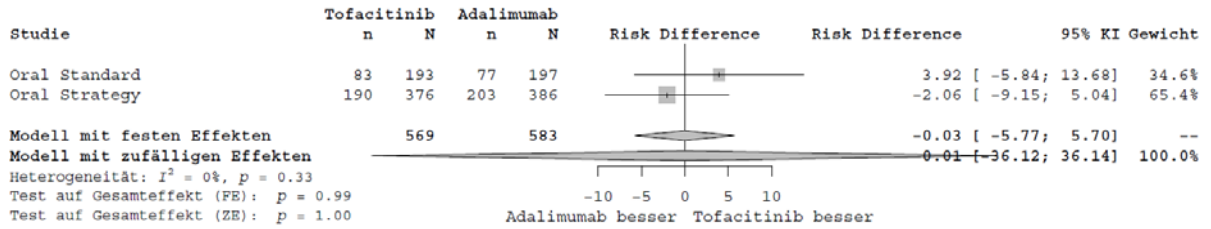


Abbildung 421: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 425 bis Abbildung 439).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

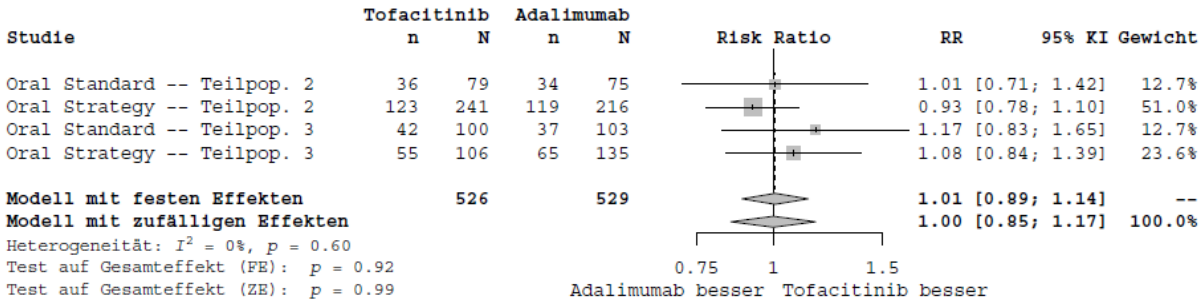


Abbildung 422: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

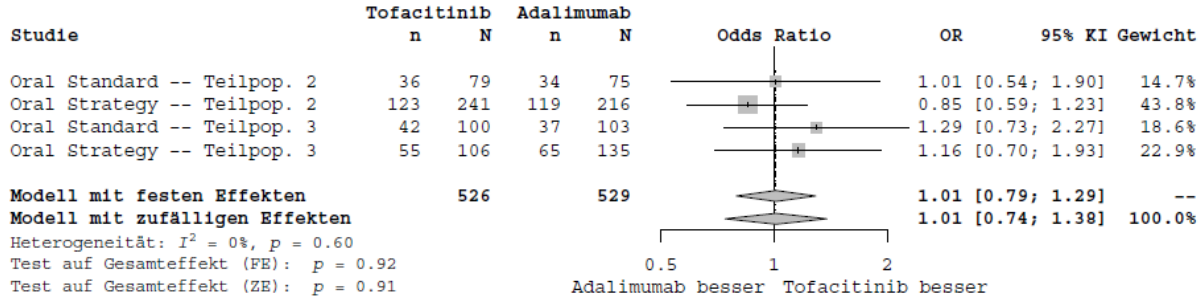


Abbildung 423: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

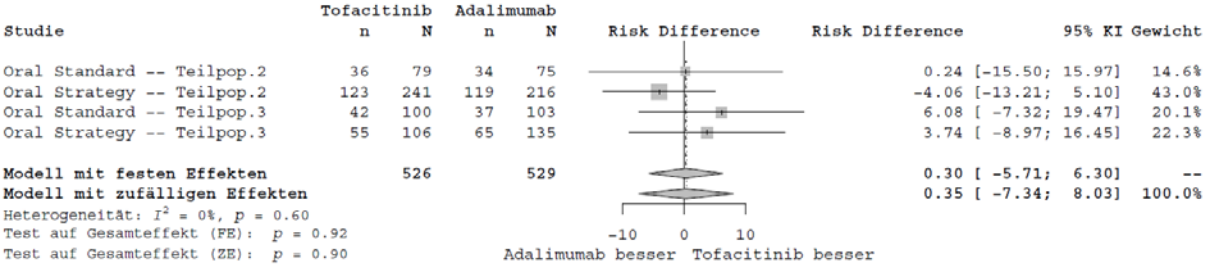


Abbildung 424: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

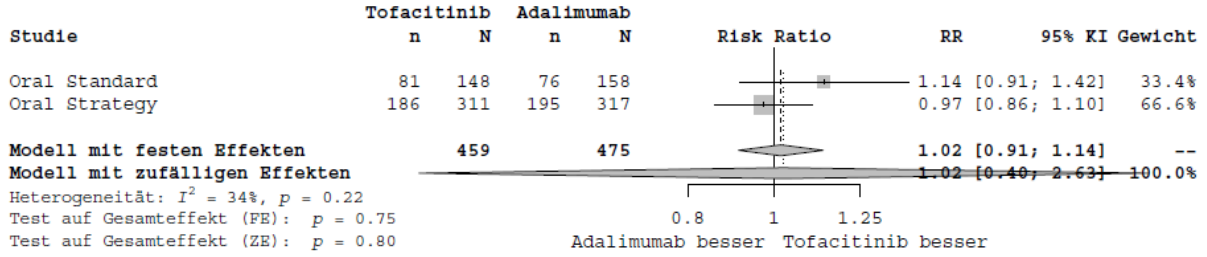


Abbildung 425: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

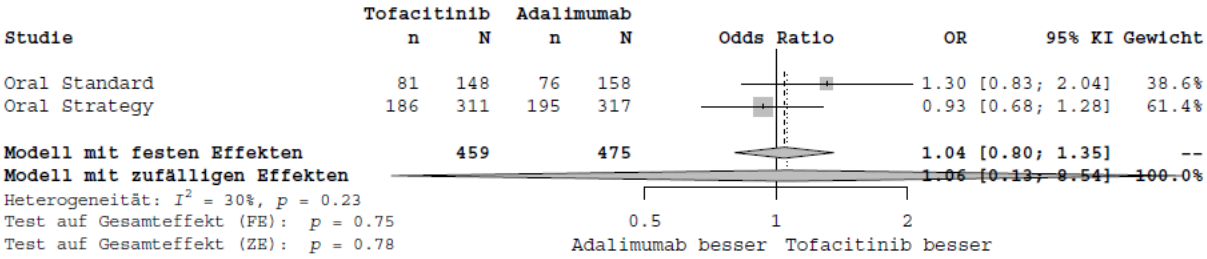


Abbildung 426: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

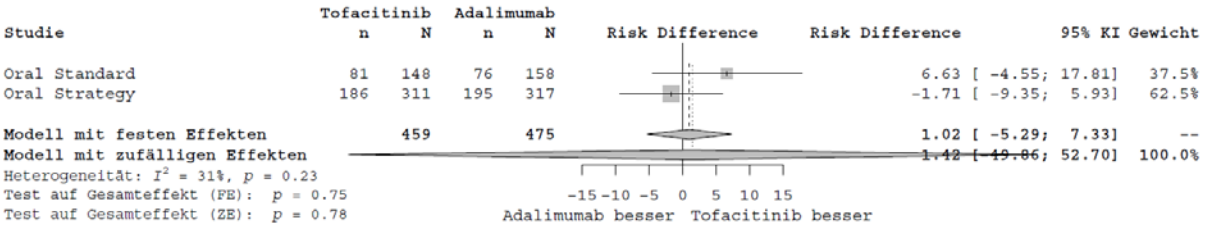


Abbildung 427: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

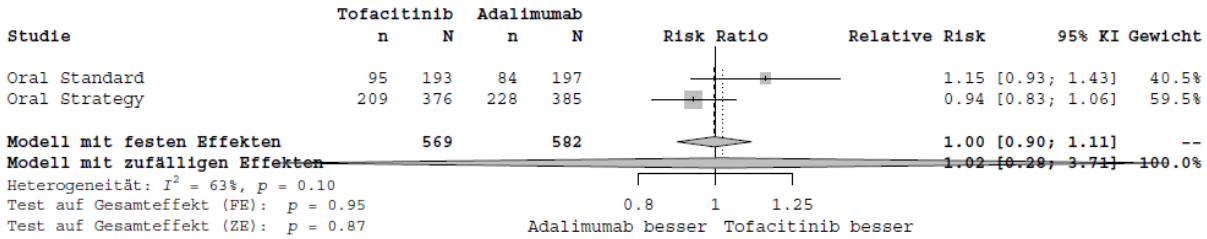


Abbildung 428: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

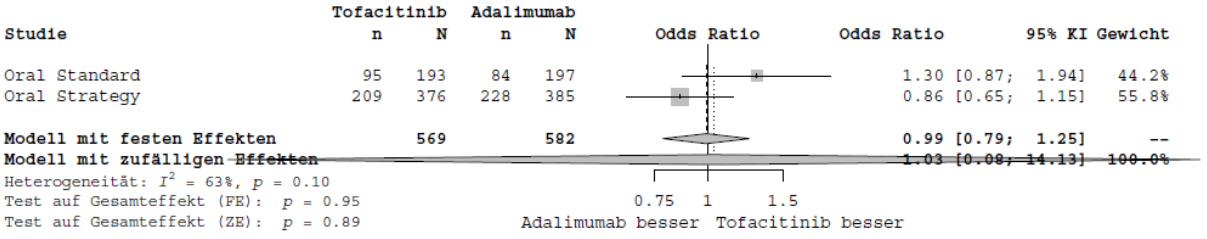


Abbildung 429: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

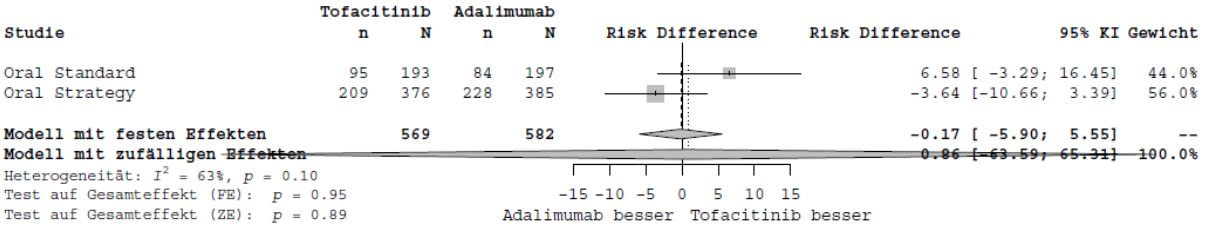


Abbildung 430: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

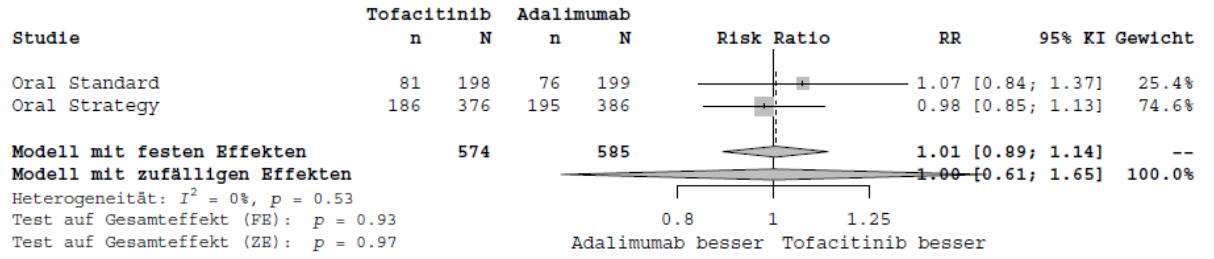


Abbildung 431: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

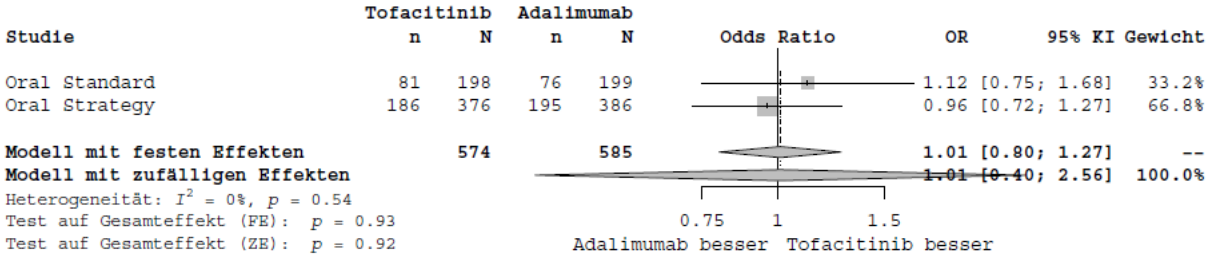


Abbildung 432: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

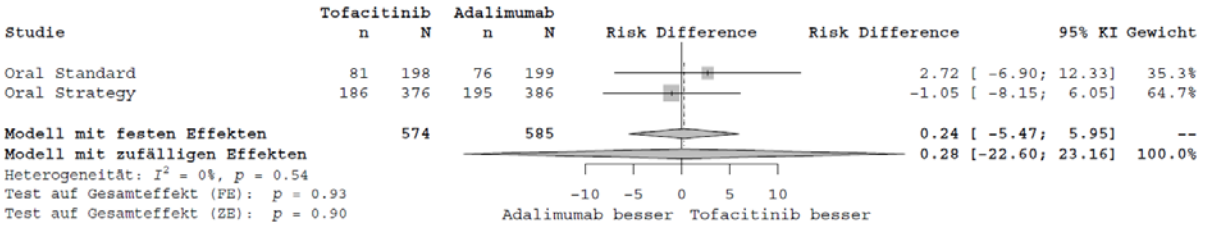


Abbildung 433: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

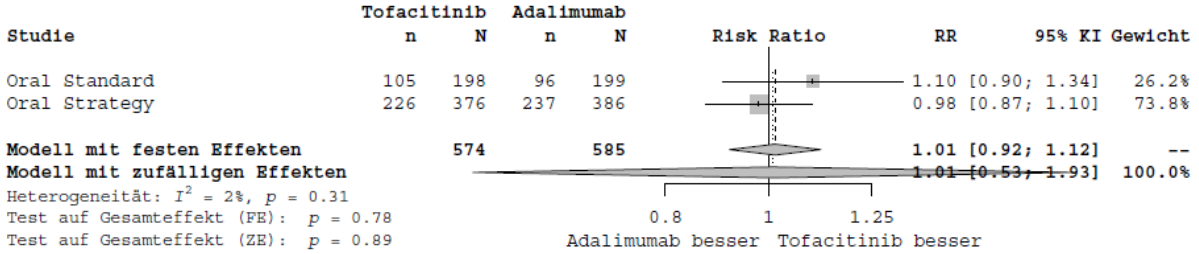


Abbildung 434: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

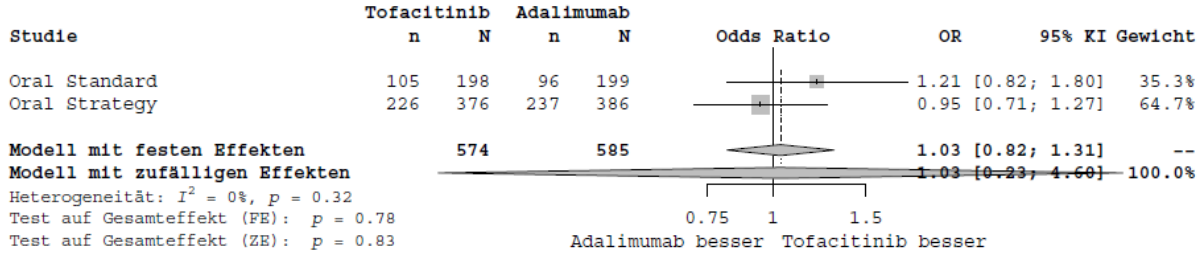


Abbildung 435: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

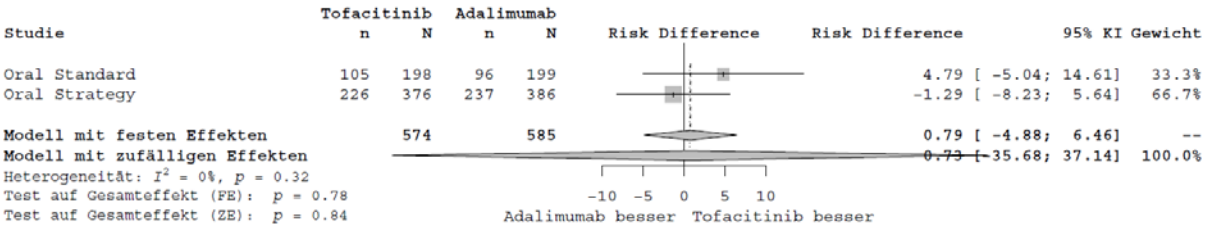


Abbildung 436: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

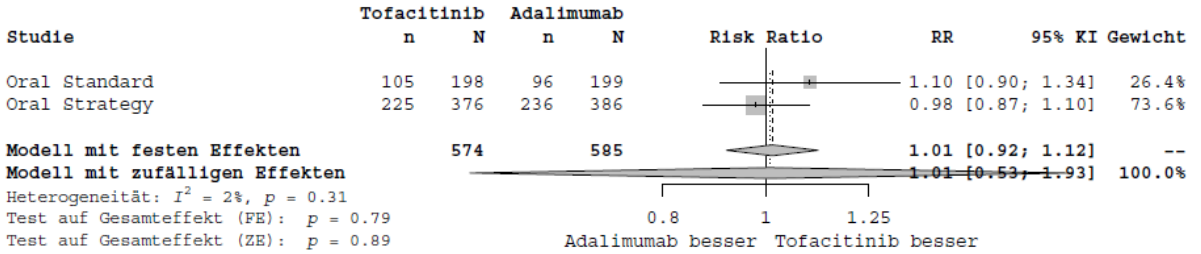


Abbildung 437: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

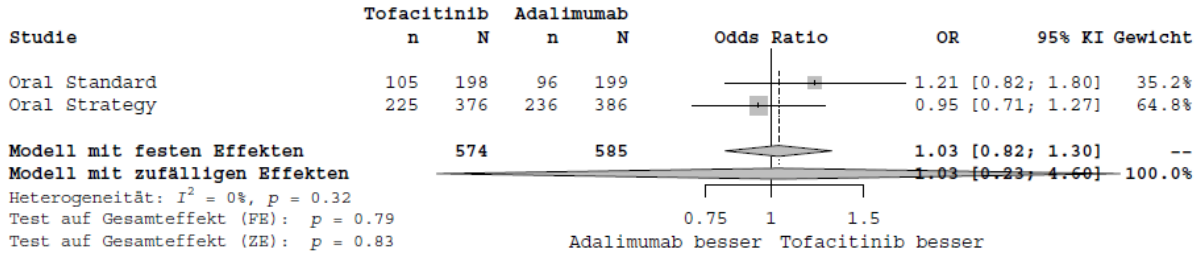


Abbildung 438: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

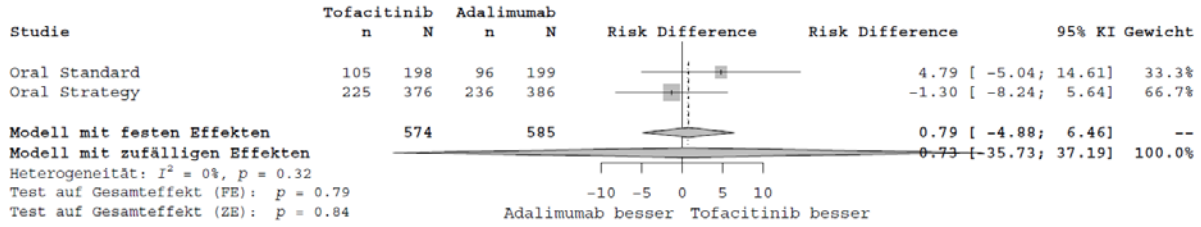


Abbildung 439: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	72/193 (37,3)	66/197 (33,5)	1,11 [0,85–1,46], p = 0,433 1,18 [0,78–1,79], p = 0,432 3,80% [-5,68%–13,29%], p = 0,432
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	70/148 (47,3)	65/158 (41,1)	1,15 [0,89–1,48], p = 0,279 1,28 [0,82–2,02], p = 0,279 6,16% [-4,96%–17,27%], p = 0,278
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	80/193 (41,5)	72/197 (36,6)	1,13 [0,88–1,45], p = 0,322 1,23 [0,82–1,85], p = 0,321 4,90% [-4,77%–14,57%], p = 0,320
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	70/198 (35,4)	65/199 (32,7)	1,08 [0,82–1,42], p = 0,572 1,13 [0,74–1,71], p = 0,572 2,69% [-6,63%–12,01%], p = 0,571
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	70/198 (35,4)	65/199 (32,7)	1,08 [0,82–1,42], p = 0,572 1,13 [0,74–1,71], p = 0,572 2,69% [-6,63%–12,01%], p = 0,571
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	91/198 (46,0)	82/199 (41,2)	1,12 [0,89–1,40], p = 0,340 1,21 [0,82–1,81], p = 0,340 4,75% [-4,99%–14,50%], p = 0,339
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	91/198 (46,0)	82/199 (41,2)	1,12 [0,89–1,40], p = 0,340 1,21 [0,82–1,81], p = 0,340 4,75% [-4,99%–14,50%], p = 0,339
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Bei Beurteilung der Anzahl geschwollener Gelenke ≤ 1 auf Basis von 66 Gelenken zeigte sich unter der Behandlung mit Tofacitinib+MTX eine höhere Responderrate (37,3 % vs. 33,5 %) als unter Adalimumab+MTX. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigte sich das Ergebnis der Primäranalyse.

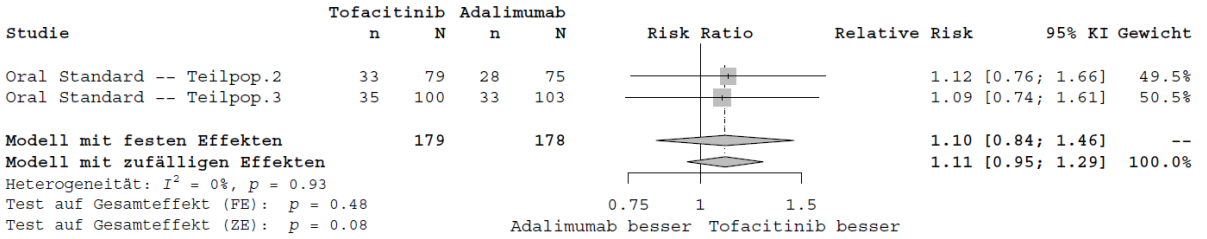


Abbildung 440: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

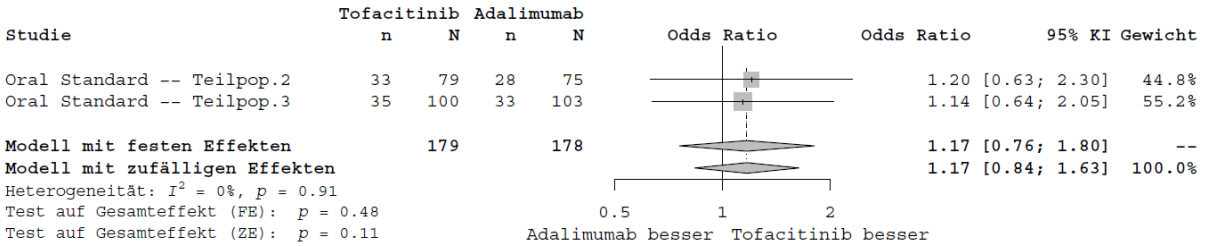


Abbildung 441: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

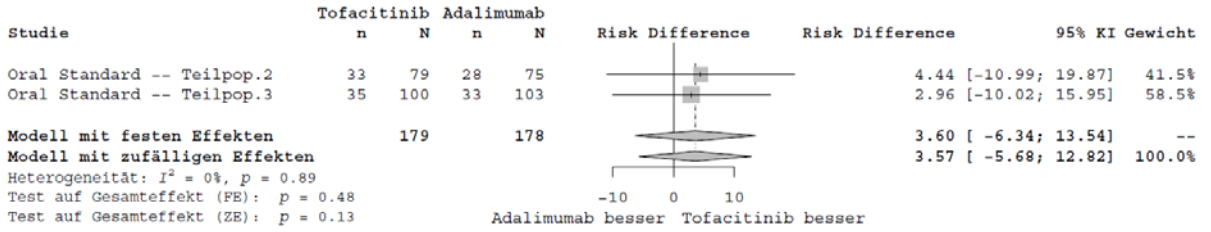


Abbildung 442: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Studienpopulation der Studie ORAL STANDARD – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da die Anzahl geschwollener Gelenke ≤ 1 in der Studie ORAL STRATEGY nur auf Basis von 28 Gelenken untersucht wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.12 Endpunkt „FACIT-F“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts „FACIT-F“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der FACIT-F ist ein Instrument zur Erfassung der Erschöpfung (*Fatigue*). Die Fragebögen mussten von den Patienten vor jeglicher Prozedur, welche bei den Visiten durchgeführt wurden, ausgefüllt werden. Der FACIT-F hat einen Wertebereich von 0 bis 52; je höher der Wert, desto besser ist der Patientenstatus (desto geringer die Erschöpfung). Der FACIT-F wurde zu Studienbeginn, Monat 1, Monat 3, Monat 6 und Monat 12 erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein Score sich nach 12 Monaten Studiendauer um mindestens 4 Punkte verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der FACIT-F ist ein Instrument zur Erfassung der Erschöpfung (*Fatigue*). Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu Beginn der Visiten zu den Zeitpunkten Studienbeginn, Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12 ausgefüllt und von einem Studienmitarbeiter auf Vollständigkeit überprüft. Der FACIT-F besteht aus 13 Items und hat einen Wertebereich von 0 bis 52; je höher der Wert, desto geringer die Erschöpfung. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein Score sich nach 12 Monaten Studiendauer um mindestens 4 Punkte verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „FACIT-F“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „FACIT-F“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	97/193 (50,3)	103/197 (52,3)	0,96 [0,79–1,17], p = 0,689 0,92 [0,62–1,37], p = 0,689 -2,03% [-11,95%–7,89%], p = 0,689
ORAL STRATEGY	223/376 (59,3)	219/386 (56,7)	1,05 [0,93–1,18], p = 0,472 1,11 [0,83–1,48], p = 0,472 2,57% [-4,43%–9,58%], p = 0,472
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,92–1,13], p = 0,728 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	95/148 (64,2)	99/157 (63,1)	1,02 [0,86–1,21], p = 0,837 1,05 [0,66–1,67], p = 0,837 1,13% [-9,67%–11,93%], p = 0,837
ORAL STRATEGY	219/311 (70,4)	213/315 (67,6)	1,04 [0,94–1,16], p = 0,449 1,14 [0,81–1,60], p = 0,449 2,80% [-4,44%–10,04%], p = 0,449
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,03 [0,95–1,13], p = 0,463 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	115/193 (59,6)	121/197 (61,4)	0,97 [0,83–1,14], p = 0,711 0,93 [0,62–1,39], p = 0,711 -1,84% [-11,54%–7,87%], p = 0,711
ORAL STRATEGY	247/366 (67,5)	240/373 (64,3)	1,05 [0,95–1,16], p = 0,368 1,15 [0,85–1,56], p = 0,368 3,14% [-3,69%–9,97%], p = 0,367
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,94–1,12], p = 0,618 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	95/198 (48,0)	99/199 (49,8)	0,96 [0,79–1,18], p = 0,725 0,93 [0,63–1,38], p = 0,724 -1,77% [-11,60%–8,06%], p = 0,724
ORAL STRATEGY	219/376 (58,2)	213/386 (55,2)	1,06 [0,93–1,20], p = 0,394 1,13 [0,85–1,51], p = 0,394 3,06% [-3,97%–10,10%], p = 0,393
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,03 [0,92–1,14], p = 0,630 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	95/198 (48,0)	99/199 (49,8)	0,96 [0,79–1,18], p = 0,725 0,93 [0,63–1,38], p = 0,724 -1,77% [-11,60%–8,06%], p = 0,724
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	127/198 (64,1)	125/199 (62,8)	1,02 [0,88–1,19], p = 0,784 1,06 [0,70–1,59], p = 0,784 1,33% [-8,14%–10,80%], p = 0,784
ORAL STRATEGY	263/376 (70,0)	261/386 (67,6)	1,03 [0,94–1,14], p = 0,488 1,11 [0,82–1,51], p = 0,488 2,33% [-4,25%–8,91%], p = 0,488
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,03 [0,95–1,12], p = 0,472 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	127/198 (64,1)	125/199 (62,8)	1,02 [0,88–1,19], p = 0,784 1,06 [0,70–1,59], p = 0,784 1,33% [-8,14%–10,80%], p = 0,784
ORAL STRATEGY	263/376 (70,0)	261/386 (67,6)	1,03 [0,94–1,14], p = 0,488 1,11 [0,82–1,51], p = 0,488 2,33% [-4,25%–8,91%], p = 0,488
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,03 [0,95–1,12], p = 0,472 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie. Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.			

Nach 12 Monaten zeigte sich weder innerhalb der Einzelstudie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt „Fatigue“ gemessen anhand einer Verbesserung um mehr als vier Punkte im FACIT-F.

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

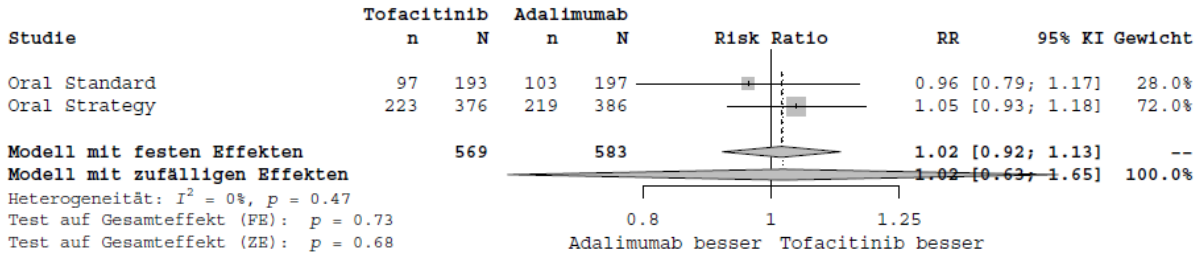


Abbildung 443: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

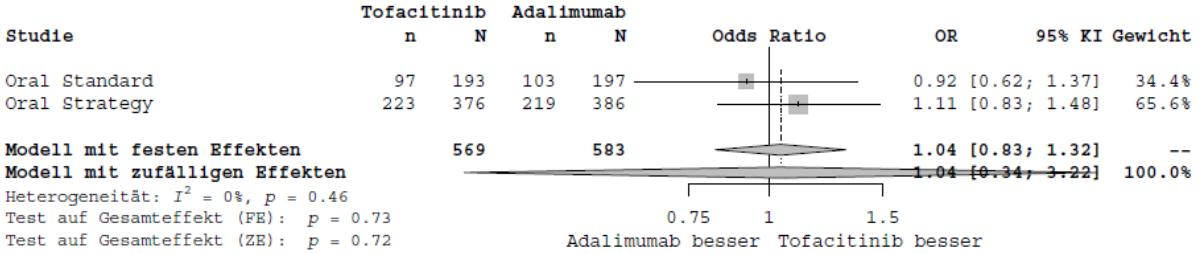


Abbildung 444: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

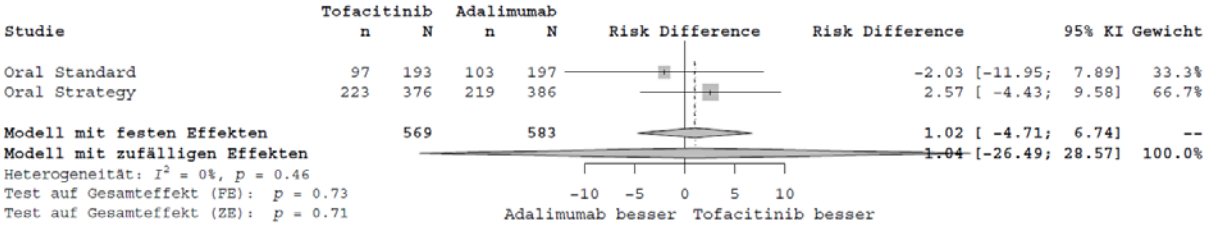


Abbildung 445: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 449 bis Abbildung 463).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

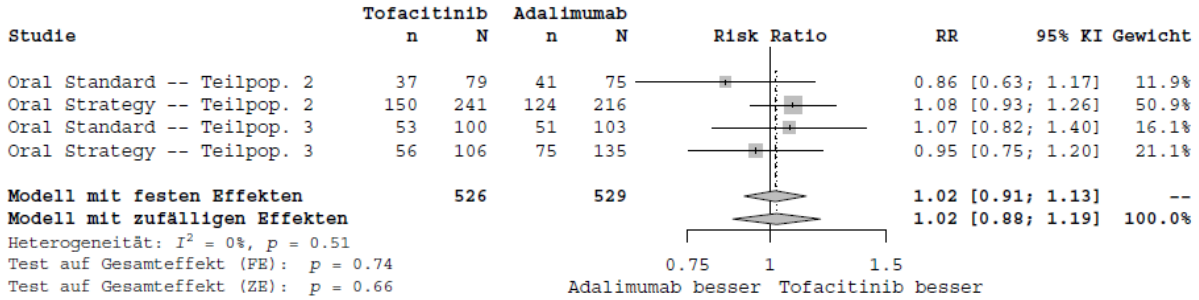


Abbildung 446: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

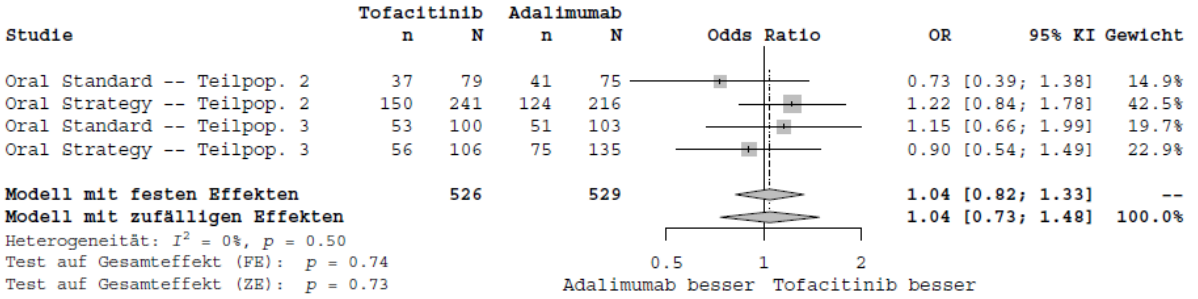


Abbildung 447: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

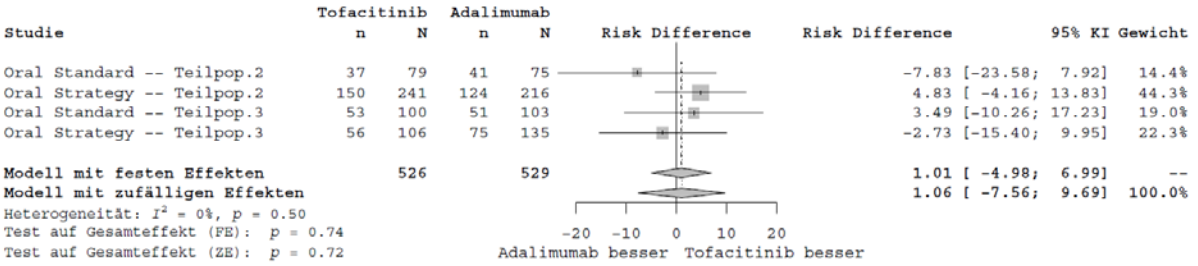


Abbildung 448: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

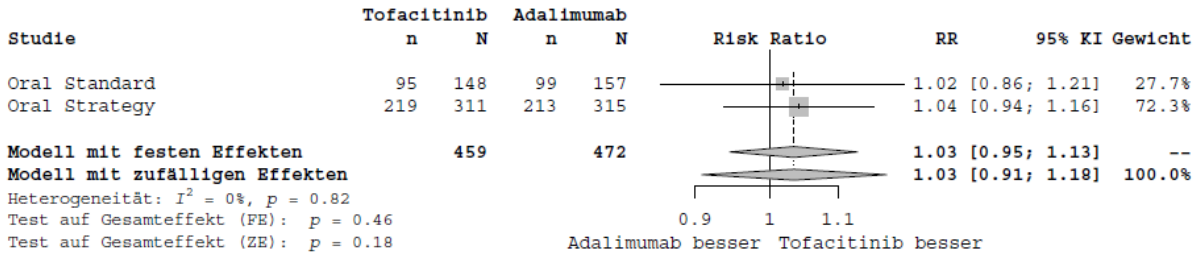


Abbildung 449: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

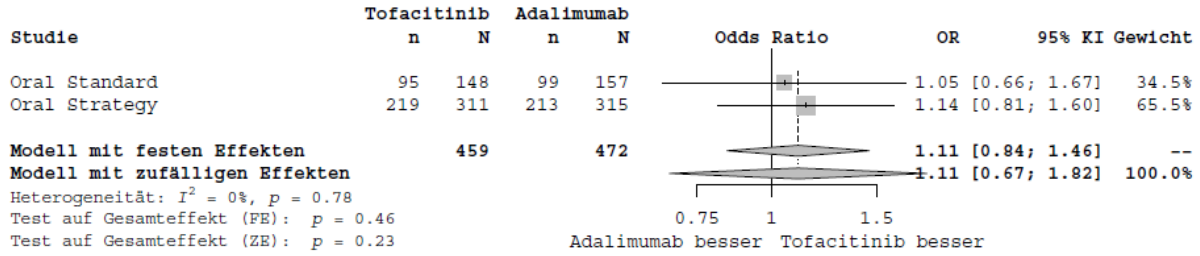


Abbildung 450: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

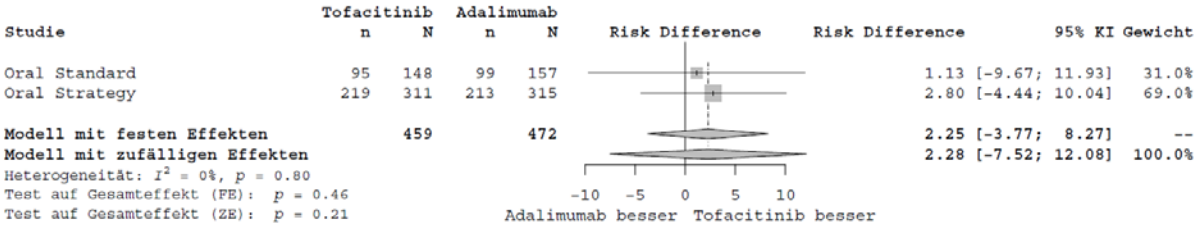


Abbildung 451: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

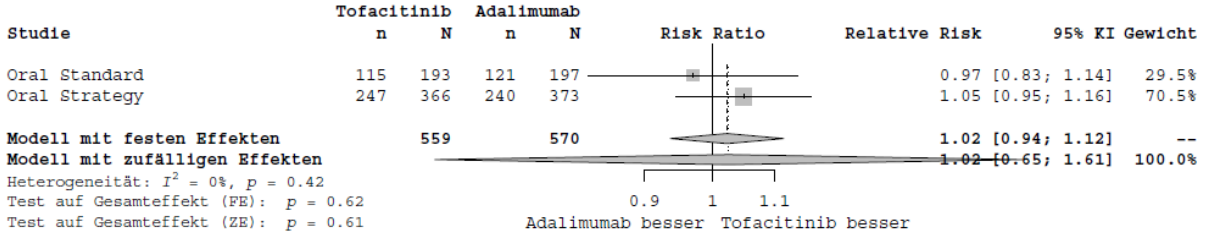


Abbildung 452: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

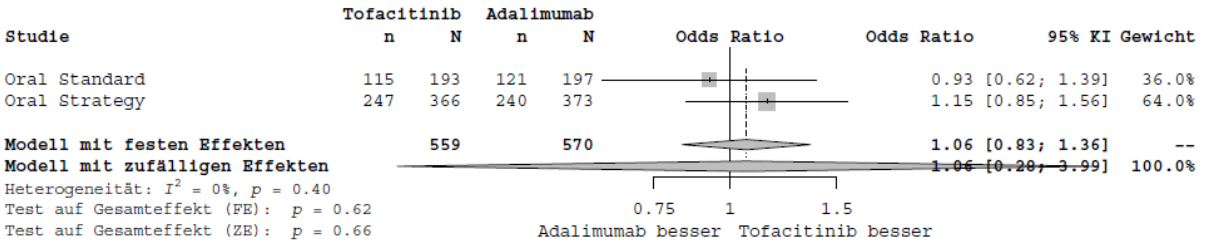


Abbildung 453: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

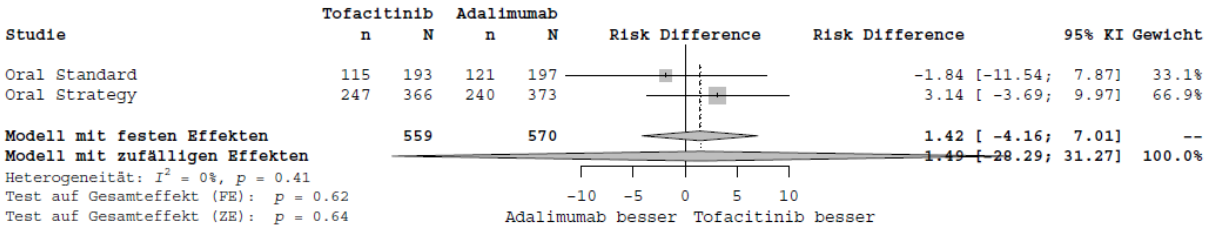


Abbildung 454: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

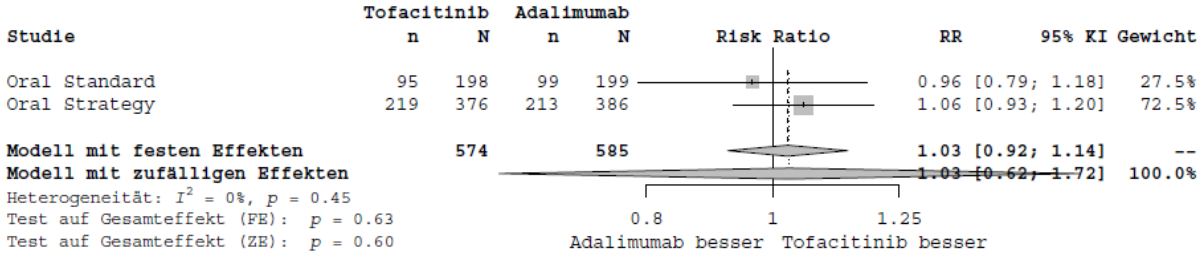


Abbildung 455: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

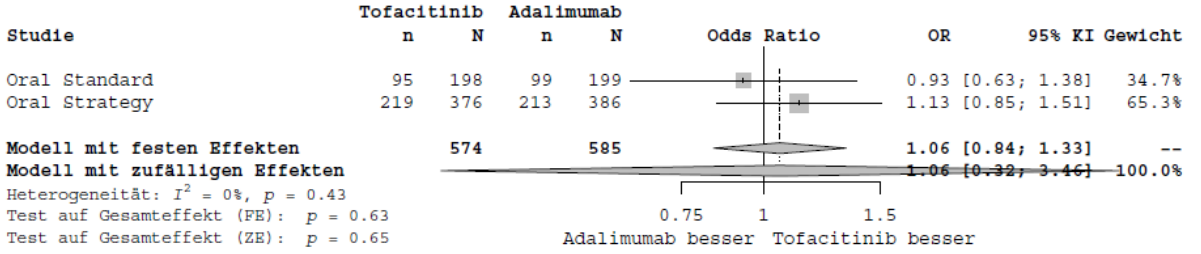


Abbildung 456: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

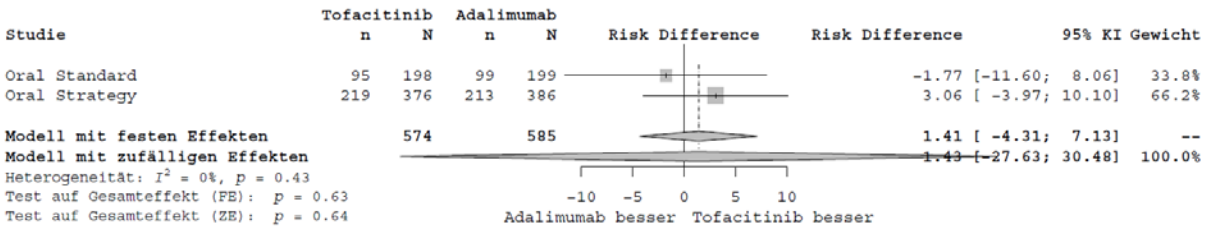


Abbildung 457: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

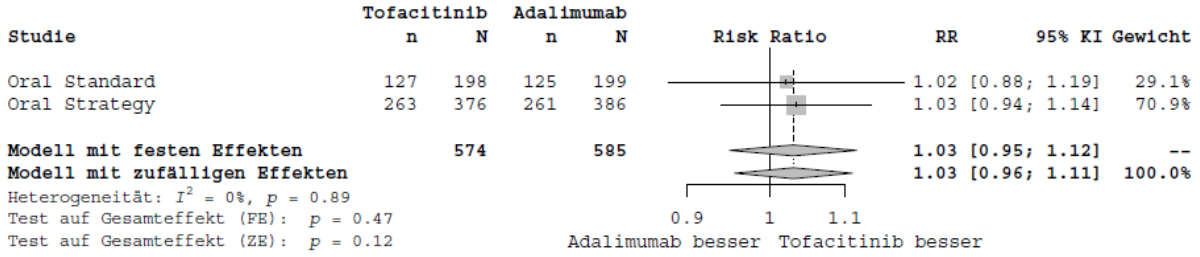


Abbildung 458: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

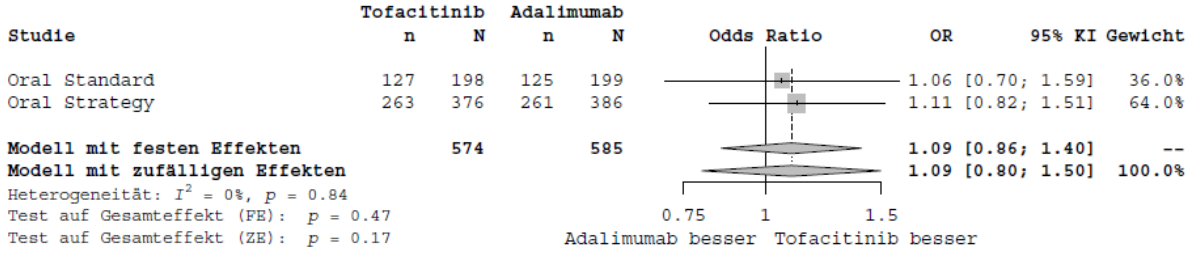


Abbildung 459: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

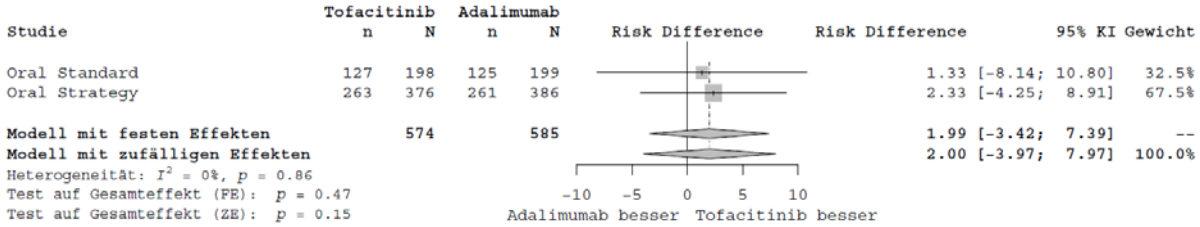


Abbildung 460: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

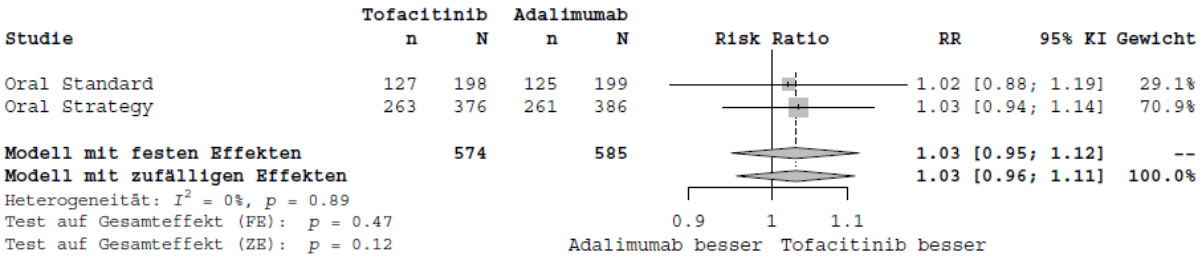


Abbildung 461: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

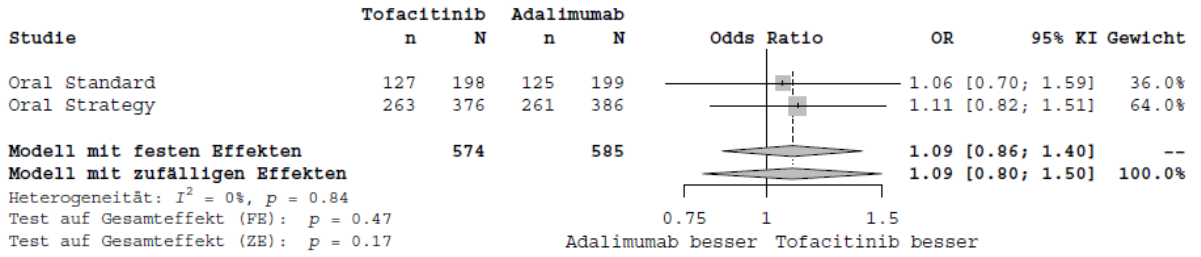


Abbildung 462: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

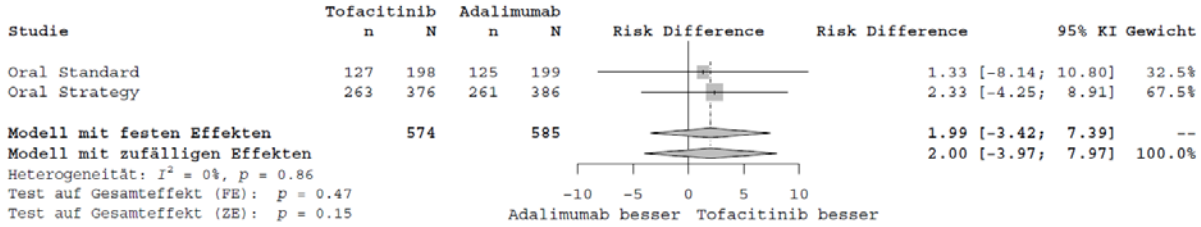


Abbildung 463: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

4.3.1.3.1.2.13 Endpunkt „HAQ-DI“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „HAQ-DI“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*) ist ein Instrument zur Erfassung der Behinderung durch RA. Es werden acht alltägliche Funktionsbereiche/Domänen (Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen, weitere Tätigkeiten) abgefragt und in einem Score zusammengefasst. Für jeden der acht Funktionsbereiche werden die Werte 0 (keine Einschränkung), 1 (leichte Einschränkung), 2 (starke Einschränkung) oder 3 (unfähig, die Tätigkeit auszuführen) vergeben. Der HAQ-DI Score berechnet sich dann als Mittelwert aus diesen acht Domänen. Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu Beginn jeder Visite ausgefüllt. Der HAQ-DI hat einen Wertebereich von 0 bis 3; je höher der Wert, desto größer die Behinderung. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit unterschiedlichen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sich sein Score um • HAQ-DI ≥ 0,22 Punkte, • HAQ-DI ≥ 0,3 Punkte, • HAQ-DI ≥ 0,5 Punkte nach 12 Monaten Studiendauer verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*) ist ein Instrument zur Erfassung der Behinderung durch RA. Es werden acht alltägliche Funktionsbereiche/Domänen (Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen, weitere Tätigkeiten) abgefragt und in einem Score zusammengefasst, wobei jede Kategorie zwei bis drei Items umfasst. Für jede Frage im Fragebogen werden die Werte 0 (keine Einschränkung), 1 (leichte Einschränkung), 2 (starke Einschränkung) oder 3 (unfähig, die Tätigkeit auszuführen) vergeben. Benötigte der Patient Hilfestellung (durch eine andere Person oder einem Hilfsgerät) bei der Durchführung einer Aktivität, so wird der Score auf ein Minimum von zwei festgelegt, um einen eingeschränkten Funktionszustand widerzuspiegeln. Der HAQ-DI Score berechnet sich dann als Mittelwert aus diesen acht Domänen. Die Fragebögen wurden von den Patienten zu jeder Visite ausgefüllt. Die Vollständigkeit der Fragebögen wurde durch einen Studienmitarbeiter überprüft. Der HAQ-DI hat einen Wertebereich von 0 bis 3; je höher der Wert, desto größer die Behinderung. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit unterschiedlichen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sich sein Score um • HAQ-DI ≥ 0,22 Punkte,

Studie	Operationalisierung
	• HAQ-DI ≥ 0,3 Punkte, • HAQ-DI ≥ 0,5 Punkte nach 12 Monaten Studiendauer verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HAQ-DI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	113/193 (58,6)	121/197 (61,4)	0,95 [0,81–1,12], p = 0,563 0,89 [0,59–1,33], p = 0,563 -2,87% [-12,59%–6,85%], p = 0,563
ORAL STRATEGY	241/376 (64,1)	247/386 (64,0)	1,00 [0,90–1,11], p = 0,976 1,00 [0,75–1,35], p = 0,976 0,11% [-6,71%–6,92%], p = 0,976
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,99 [0,90–1,08], p = 0,751 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	112/147 (76,2)	118/157 (75,2)	1,01 [0,89–1,15], p = 0,834 1,06 [0,63–1,79], p = 0,834 1,03% [-8,62%–10,68%], p = 0,834
ORAL STRATEGY	238/311 (76,5)	240/313 (76,7)	1,00 [0,92–1,09], p = 0,965 0,99 [0,68–1,44], p = 0,965 -0,15% [-6,79%–6,49%], p = 0,965
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,00 [0,93–1,08], p = 0,932 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	139/193 (72,0)	137/197 (69,5)	1,04 [0,91–1,18], p = 0,591 1,13 [0,73–1,74], p = 0,591 2,48% [-6,55%–11,50%], p = 0,590
ORAL STRATEGY	279/376 (74,2)	282/381 (74,0)	1,00 [0,92–1,09], p = 0,953 1,01[0,73–1,40], p = 0,953 0,19% [-6,05%–6,43%], p = 0,953
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,94–1,09], p = 0,713 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	112/198 (56,6)	118/199 (59,3)	0,95 [0,81–1,13], p = 0,582 0,89 [0,60–1,33], p = 0,582 -2,73% [-12,44%–6,98%], p = 0,581
ORAL STRATEGY	238/376 (63,3)	240/386 (62,2)	1,02 [0,91–1,14], p = 0,749 1,05 [0,78–1,41], p = 0,749 1,12% [-5,74%–7,99%], p = 0,749
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,00 [0,91–1,09], p = 0,945 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	112/198 (56,6)	118/199 (59,3)	0,95 [0,81–1,13], p = 0,582 0,89 [0,60–1,33], p = 0,582 -2,73% [-12,44%–6,98%], p = 0,581
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	150/198 (75,8)	150/199 (75,4)	1,01 [0,90–1,12], p = 0,930 1,02 [0,65–1,61], p = 0,930 0,38% [-8,07%–8,83%], p = 0,930
ORAL STRATEGY	288/376 (76,6)	296/386 (76,7)	1,00 [0,92–1,08], p = 0,977 1,00 [0,71–1,39], p = 0,977 -0,09% [-6,10%–5,92%], p = 0,977
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,00 [0,94–1,07], p = 0,977 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	150/198 (75,8)	150/199 (75,4)	1,01 [0,90–1,12], p = 0,930 1,02 [0,65–1,61], p = 0,930 0,38% [-8,07%–8,83%], p = 0,930
ORAL STRATEGY	288/376 (76,6)	296/386 (76,7)	1,00 [0,92–1,08], p = 0,977 1,00 [0,71–1,39], p = 0,977 -0,09% [-6,10%–5,92%], p = 0,977
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,00 [0,94–1,07], p = 0,977 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich nach 12 Monaten jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied in der Beurteilung des Funktionsstatus gemessen anhand des HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte) zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX, welches sich auf Basis der Sensitivitätsanalysen bestätigte.

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

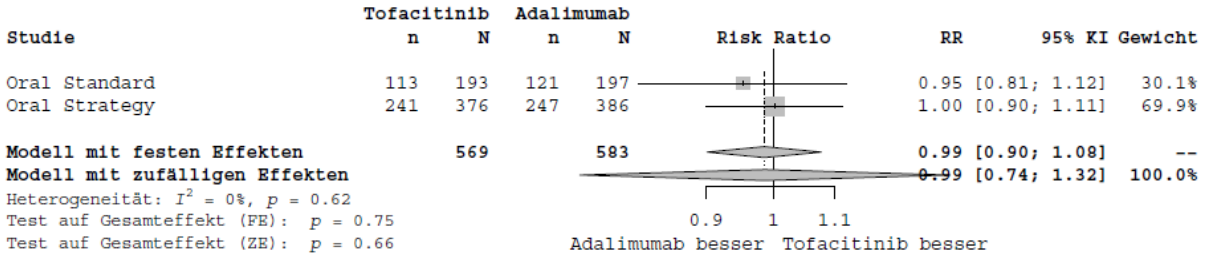


Abbildung 464: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

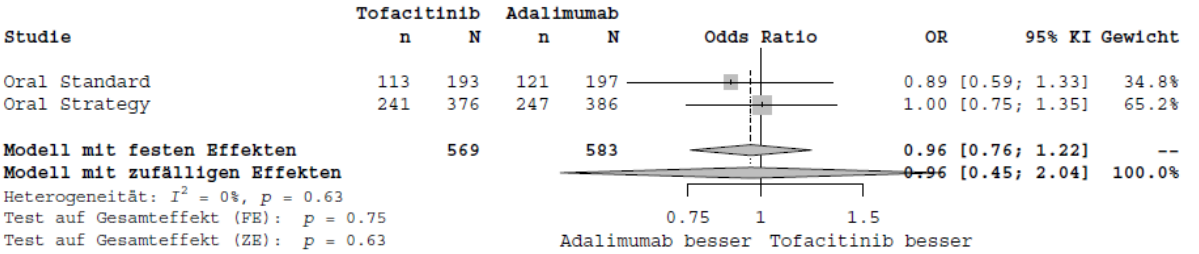


Abbildung 465: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

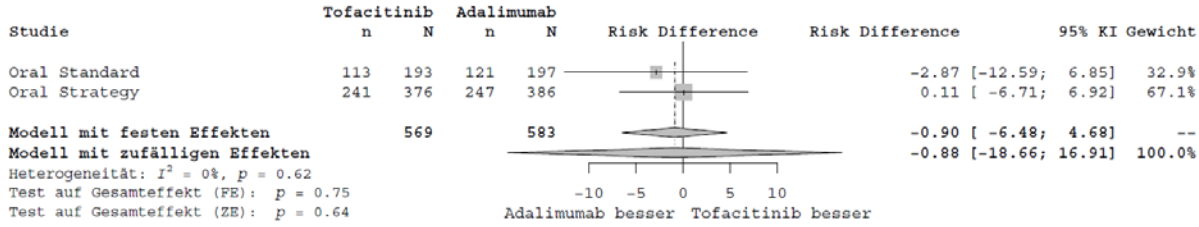


Abbildung 466: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 470 bis Abbildung 484).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

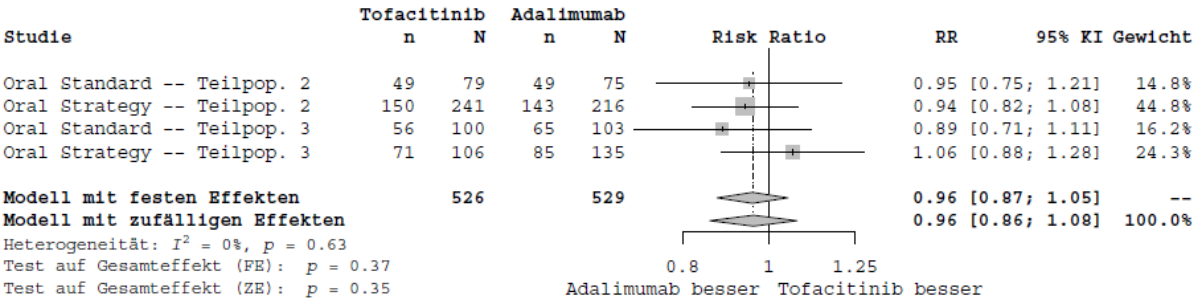


Abbildung 467: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

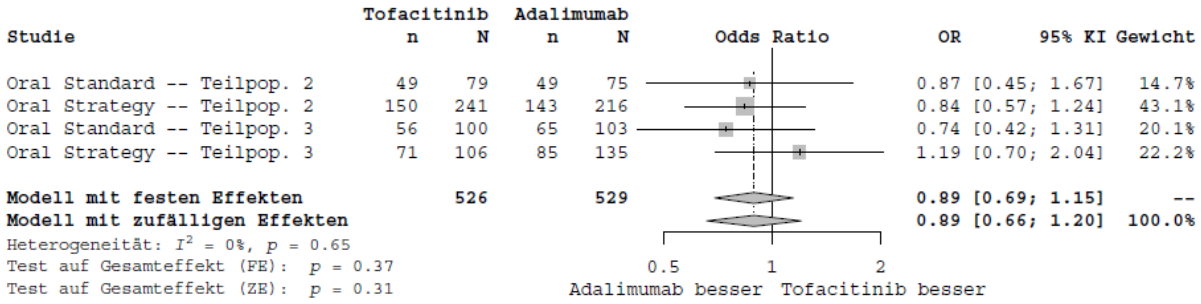


Abbildung 468: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

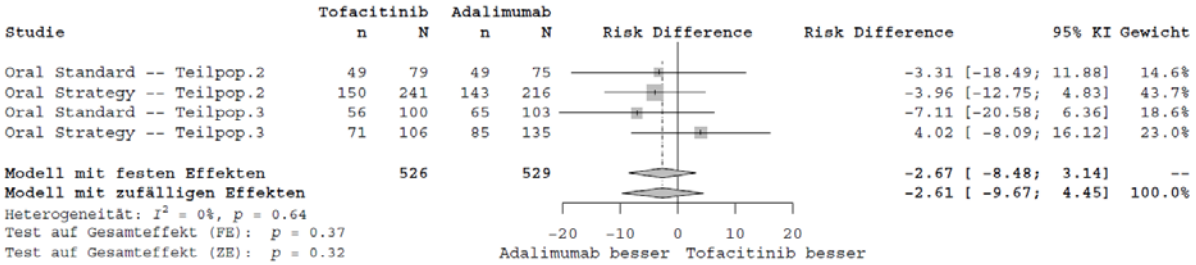


Abbildung 469: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

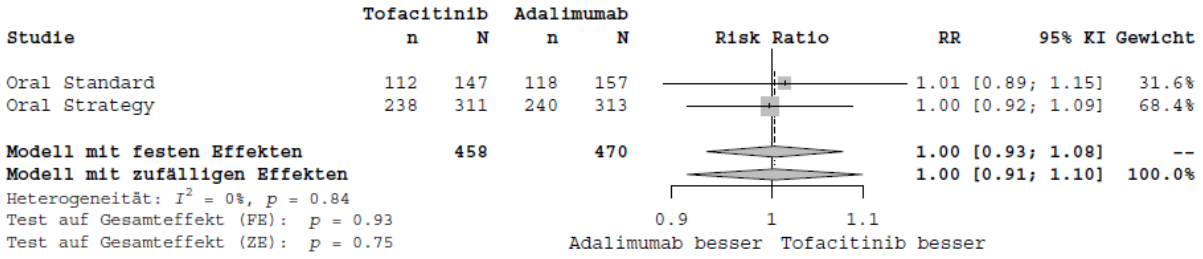


Abbildung 470: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

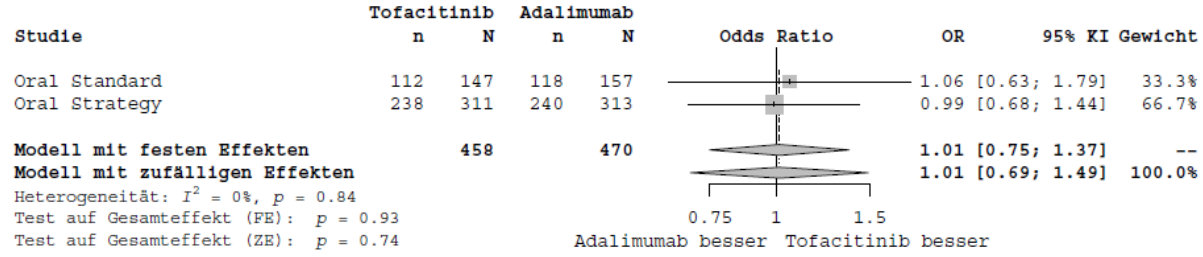


Abbildung 471: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

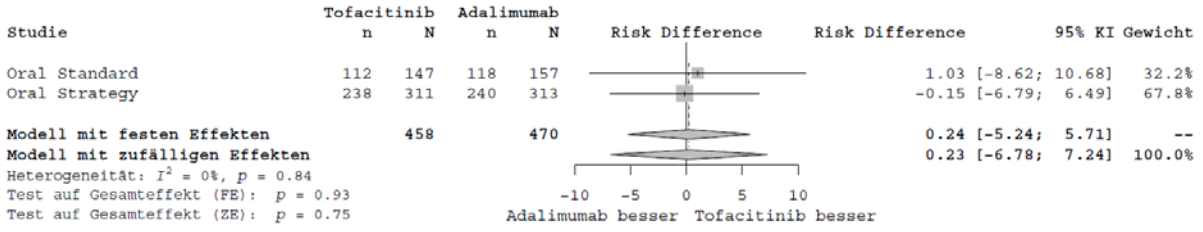


Abbildung 472: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

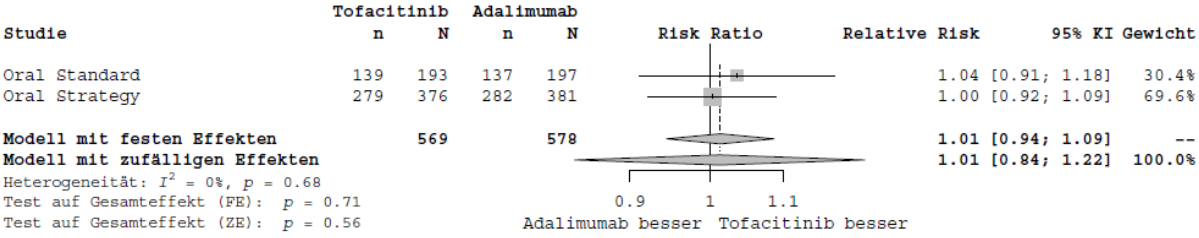


Abbildung 473: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

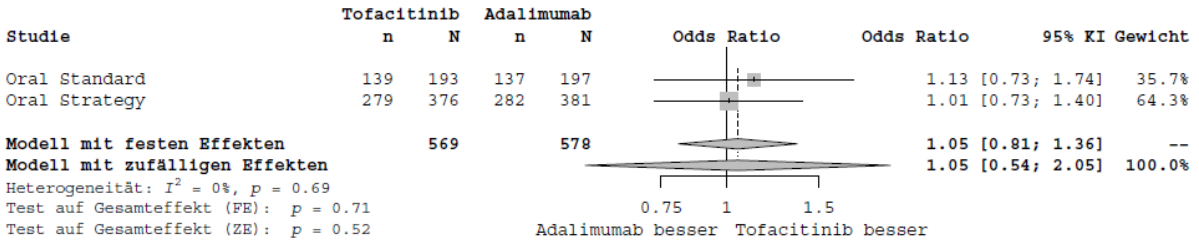


Abbildung 474: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

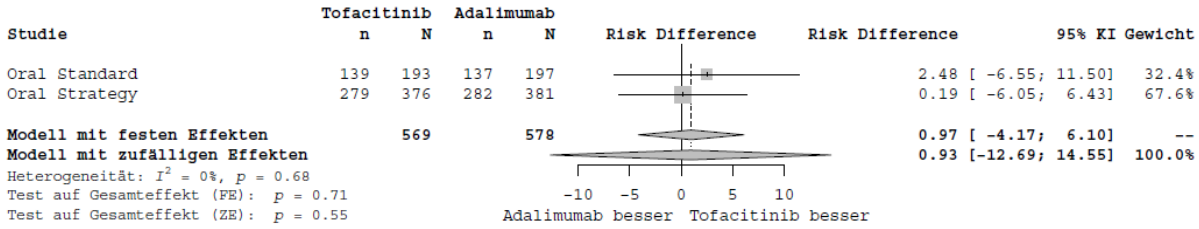


Abbildung 475: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

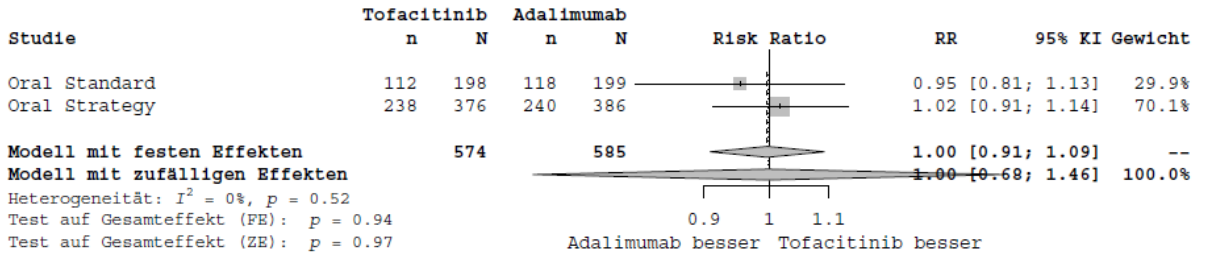


Abbildung 476: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

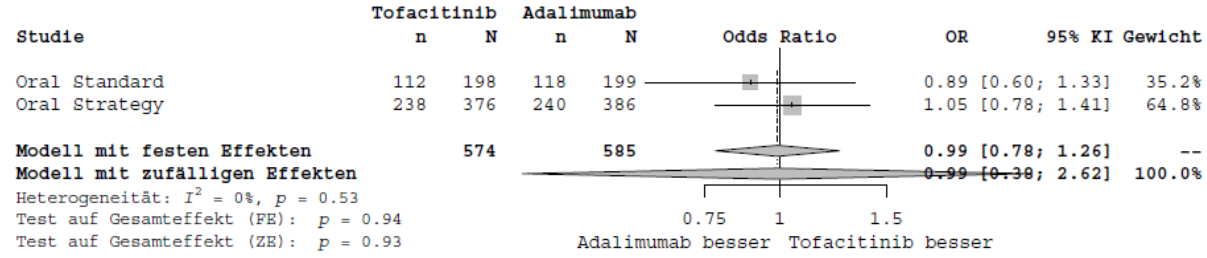


Abbildung 477: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

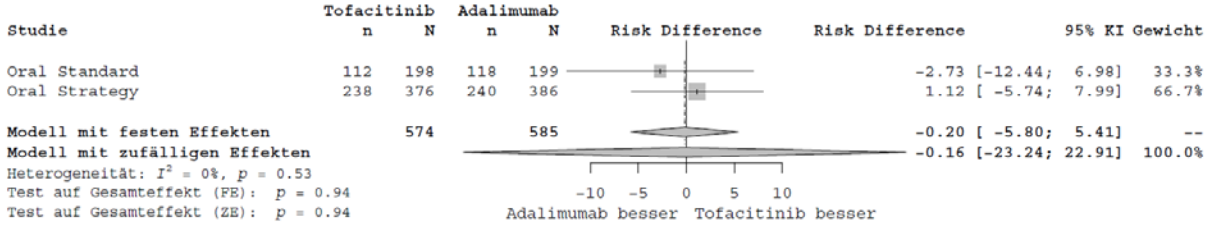


Abbildung 478: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

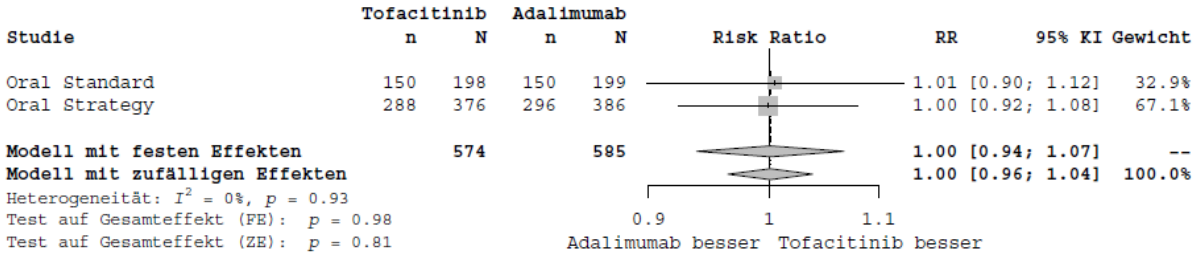


Abbildung 479: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

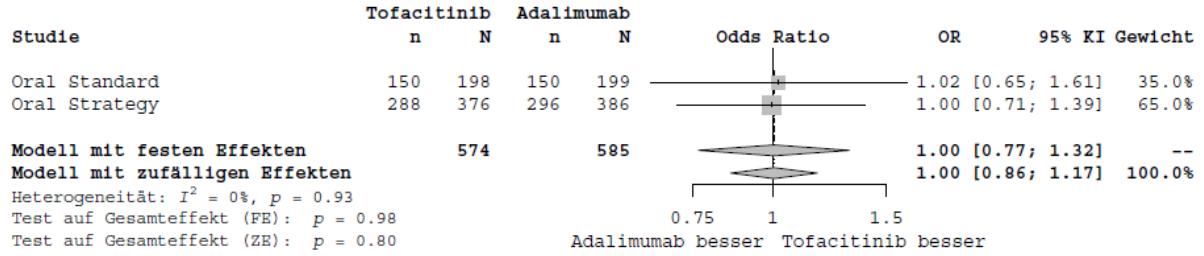


Abbildung 480: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

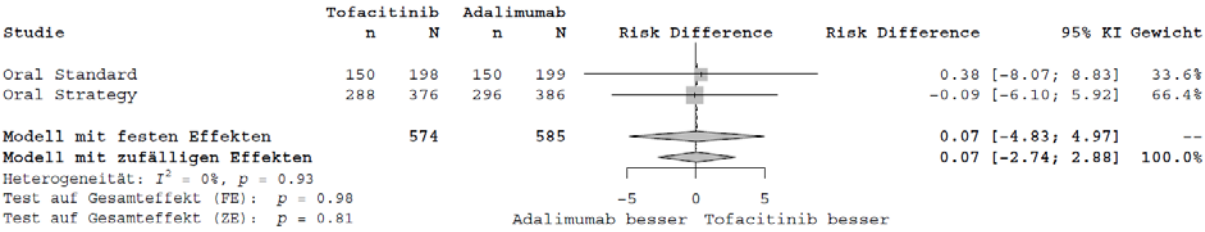


Abbildung 481: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

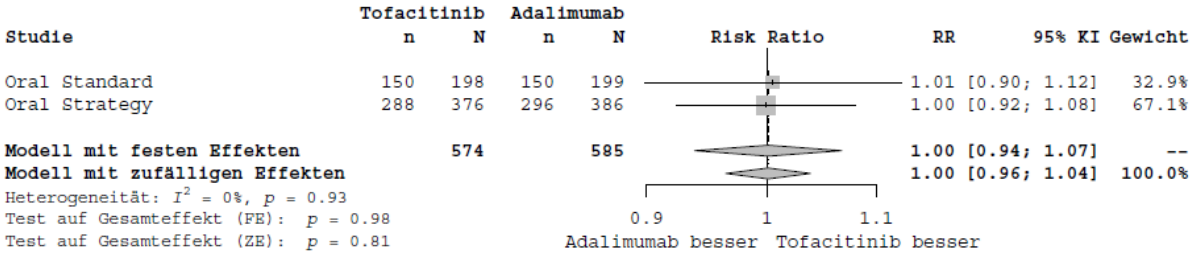


Abbildung 482: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

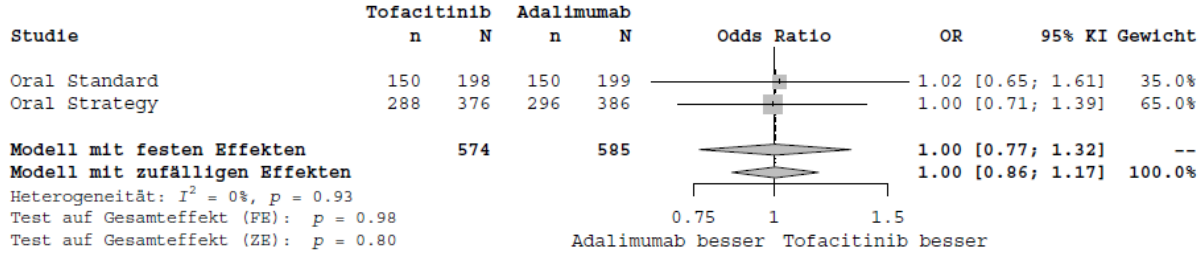


Abbildung 483: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

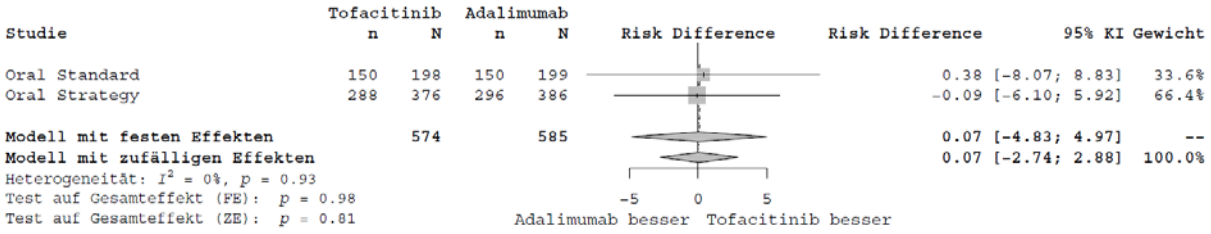


Abbildung 484: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	98/193 (50,8)	111/197 (56,4)	0,90 [0,75–1,08], p = 0,272 0,80 [0,54–1,19], p = 0,271 -5,57% [-15,45%–4,32%], p = 0,270
ORAL STRATEGY	221/376 (58,8)	217/386 (56,2)	1,05 [0,93–1,18], p = 0,475 1,11 [0,83–1,48], p = 0,475 2,56% [-4,46%–9,58%], p = 0,475
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,00 [0,90–1,10], p = 0,948 I^2 = 42 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	97/147 (66,0)	108/157 (68,8)	0,96 [0,82–1,12], p = 0,603 0,88 [0,54–1,42], p = 0,602 -2,80% [-13,35%–7,74%], p = 0,602
ORAL STRATEGY	218/311 (70,1)	211/313 (67,4)	1,04 [0,94–1,16], p = 0,470 1,13 [0,81–1,59], p = 0,470 2,68% [-4,59%–9,95%], p = 0,469
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,93–1,11], p = 0,771 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	124/193 (64,3)	125/197 (63,5)	1,01 [0,87–1,18], p = 0,870 1,04 [0,68–1,56], p = 0,870 0,80% [-8,74%–10,33%], p = 0,870
ORAL STRATEGY	251/376 (66,8)	250/381 (65,6)	1,02 [0,92–1,13], p = 0,741 1,05 [0,78–1,42], p = 0,741 1,14% [-5,60%–7,88%], p = 0,741
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,93–1,10], p = 0,716 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	97/198 (49,0)	108/199 (54,3)	0,90 [0,75–1,09], p = 0,293 0,81 [0,55–1,20], p = 0,293 -5,28% [-15,10%–4,54%], p = 0,292
ORAL STRATEGY	218/376 (58,0)	211/386 (54,7)	1,06 [0,94–1,20], p = 0,356 1,14 [0,86–1,52], p = 0,356 3,32% [-3,72%–10,36%], p = 0,356
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,91–1,12], p = 0,899 I^2 = 48 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	97/198 (49,0)	108/199 (54,3)	0,90 [0,75–1,09], p = 0,293 0,81 [0,55–1,20], p = 0,293 -5,28% [-15,10%–4,54%], p = 0,292
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	132/198 (66,7)	137/199 (68,8)	0,97 [0,85–1,11], p = 0,643 0,91 [0,59–1,38], p = 0,643 -2,18% [-11,37%–7,02%], p = 0,643
ORAL STRATEGY	262/376 (69,7)	260/386 (67,4)	1,03 [0,94–1,14], p = 0,490 1,11 [0,82–1,51], p = 0,490 2,32% [-4,27%–8,92%], p = 0,490
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,94–1,09], p = 0,775 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	131/198 (66,2)	136/199 (68,3)	0,97 [0,84–1,11], p = 0,644 0,91 [0,60–1,38], p = 0,644 -2,18% [-11,41%–7,05%], p = 0,643
ORAL STRATEGY	262/376 (69,7)	260/386 (67,4)	1,03 [0,94–1,14], p = 0,490 1,11 [0,82–1,51], p = 0,490 2,32% [-4,27%–8,92%], p = 0,490
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,93–1,09], p = 0,776 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Auch auf Basis einer Verbesserung um ≥ 0,3 Punkte im HAQ-DI zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse wurden innerhalb der Sensitivitätsanalysen bestätigt.

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

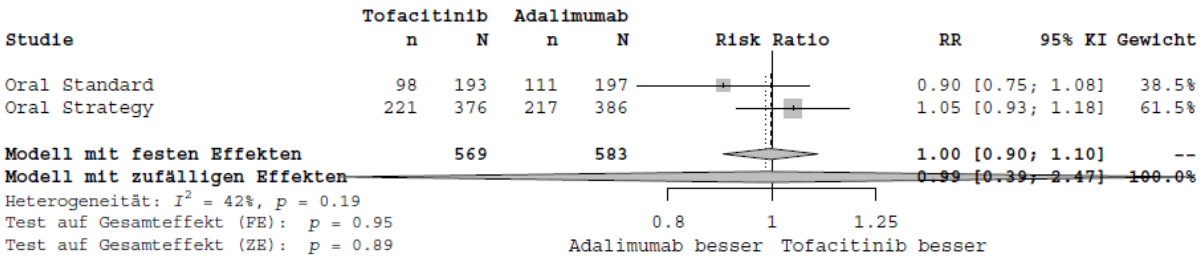


Abbildung 485: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

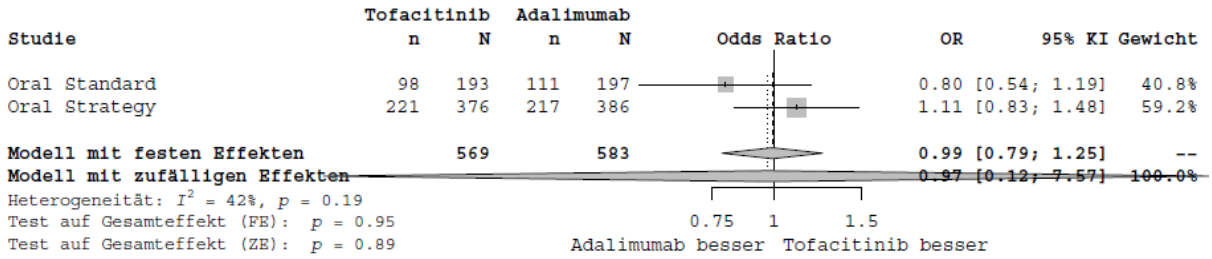


Abbildung 486: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

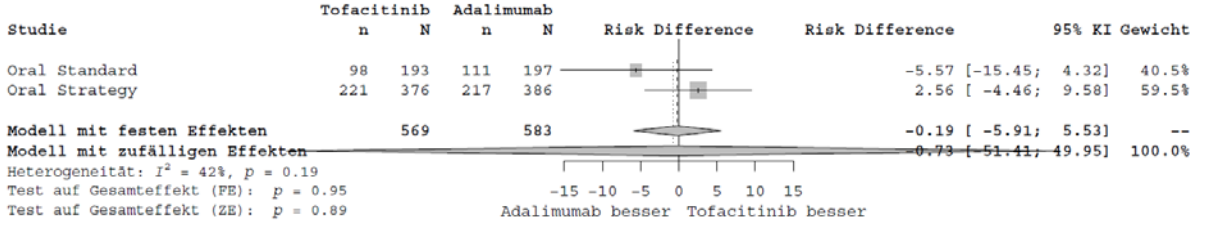


Abbildung 487: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 491 bis Abbildung 505).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

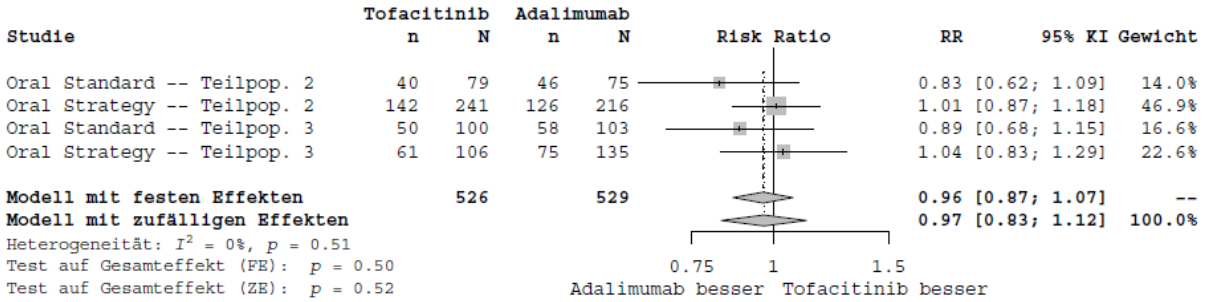


Abbildung 488: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

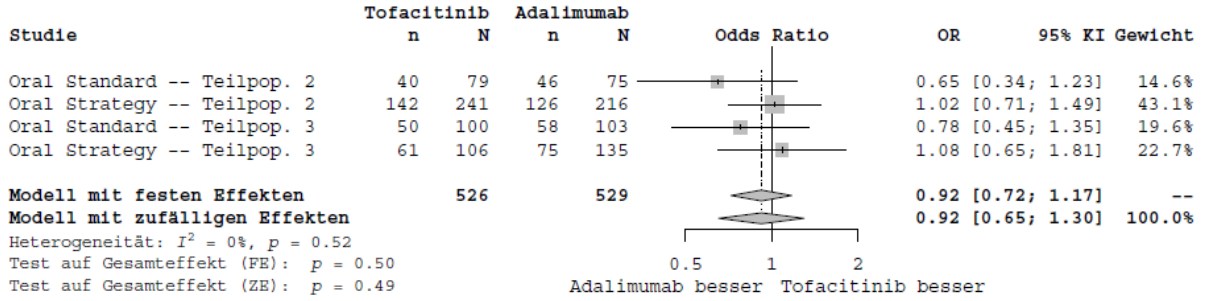


Abbildung 489: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

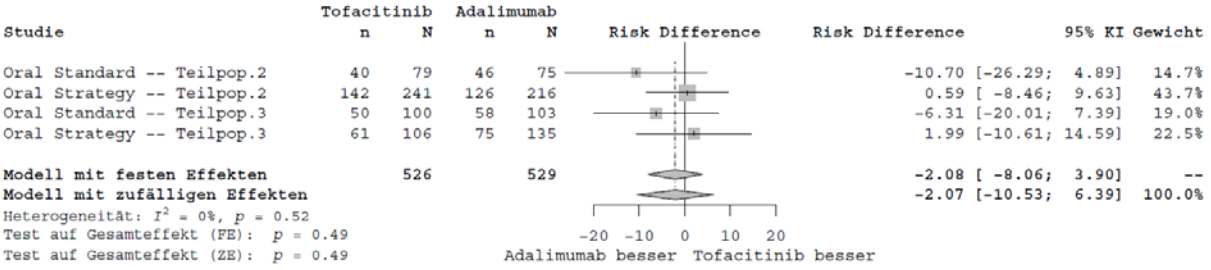


Abbildung 490: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

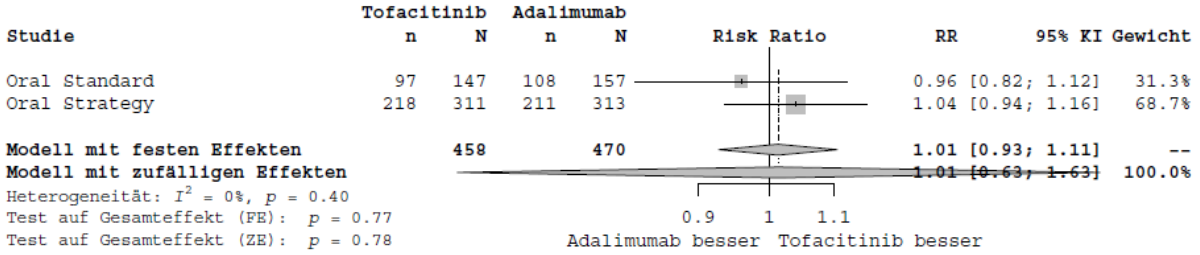


Abbildung 491: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

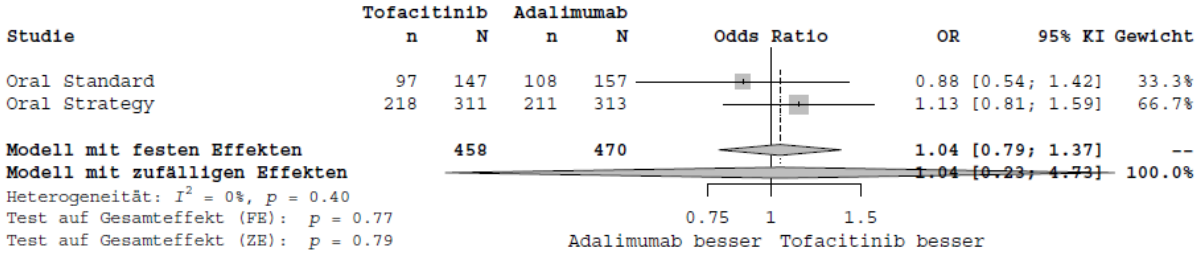


Abbildung 492: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

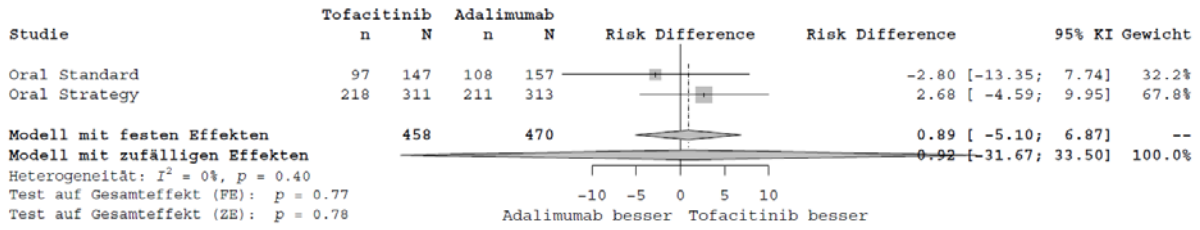


Abbildung 493: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

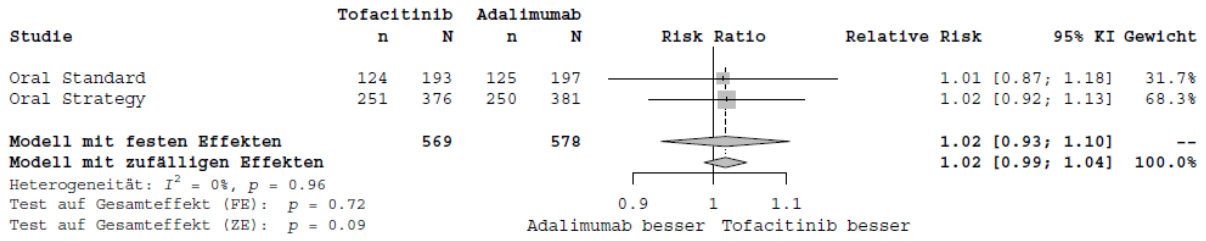


Abbildung 494: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

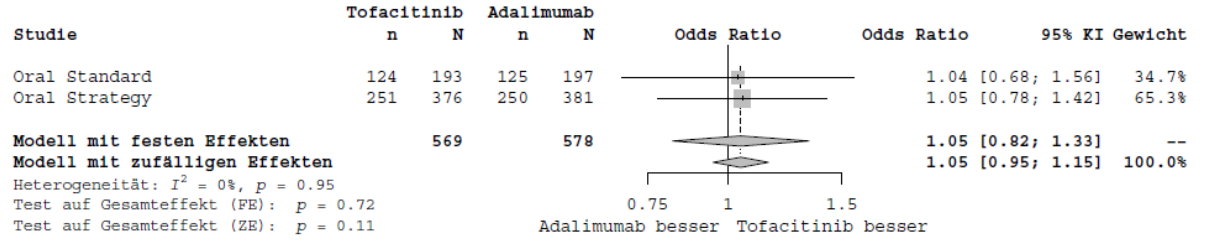


Abbildung 495: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

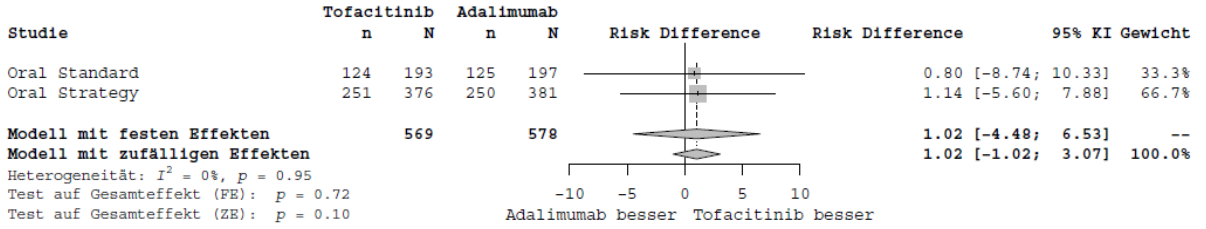


Abbildung 496: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

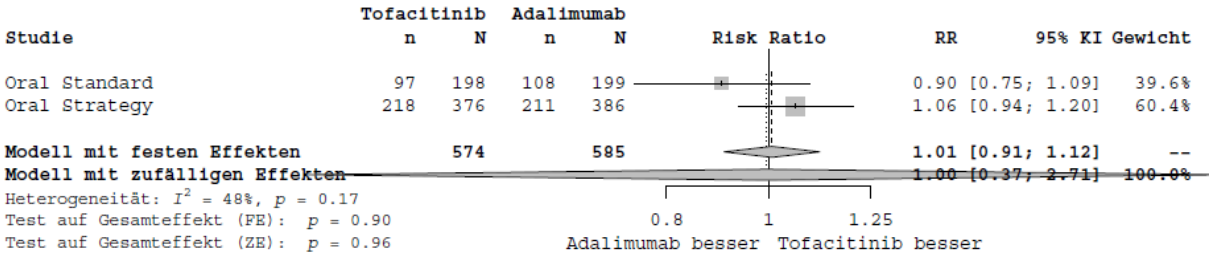


Abbildung 497: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

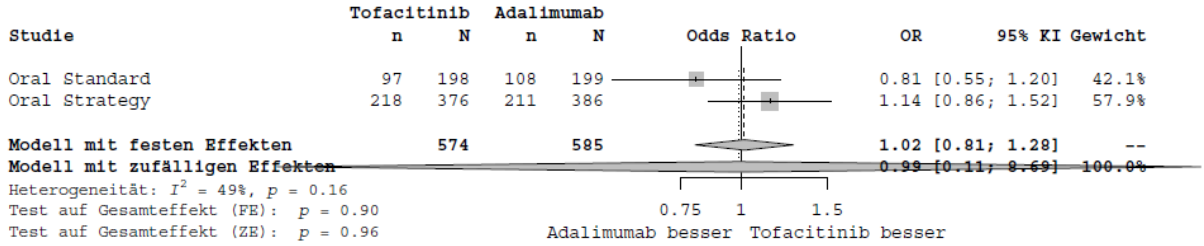


Abbildung 498: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

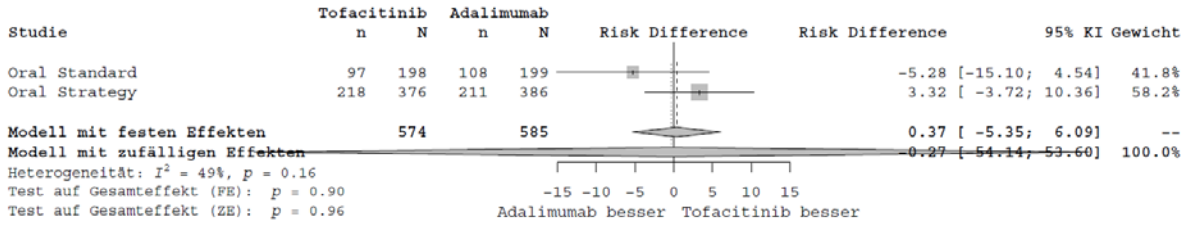


Abbildung 499: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

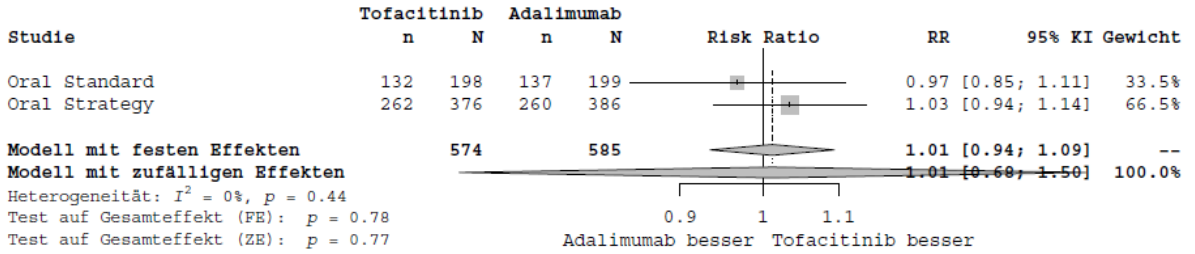


Abbildung 500: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

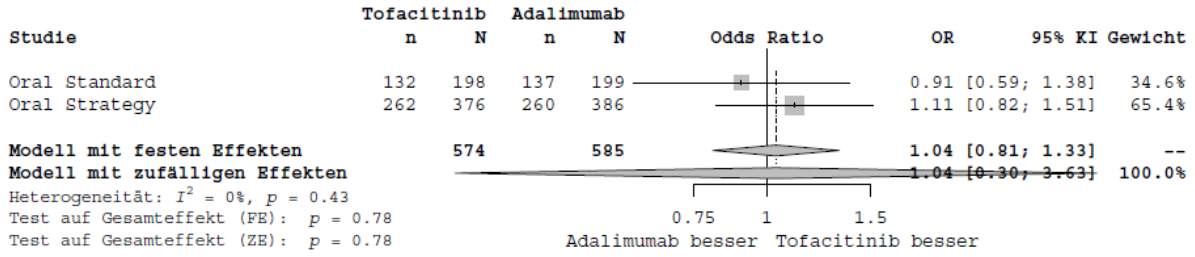


Abbildung 501: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

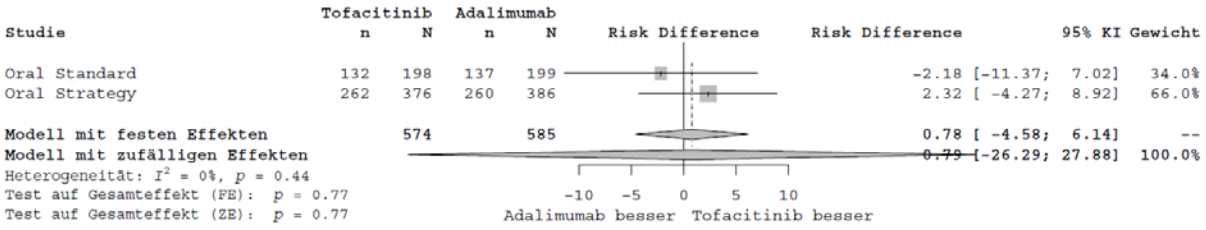


Abbildung 502: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

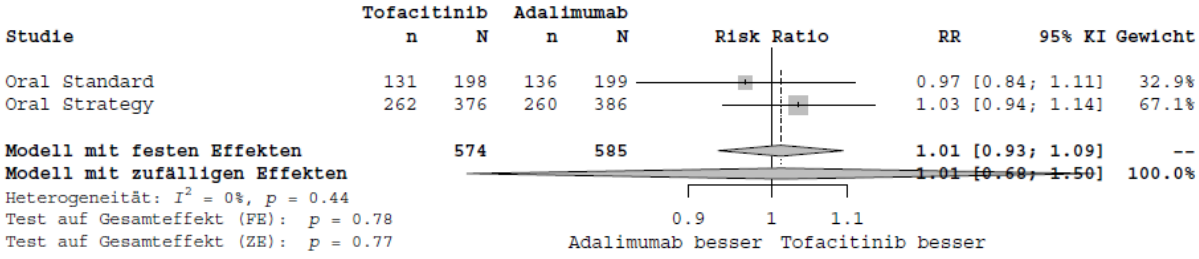


Abbildung 503: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

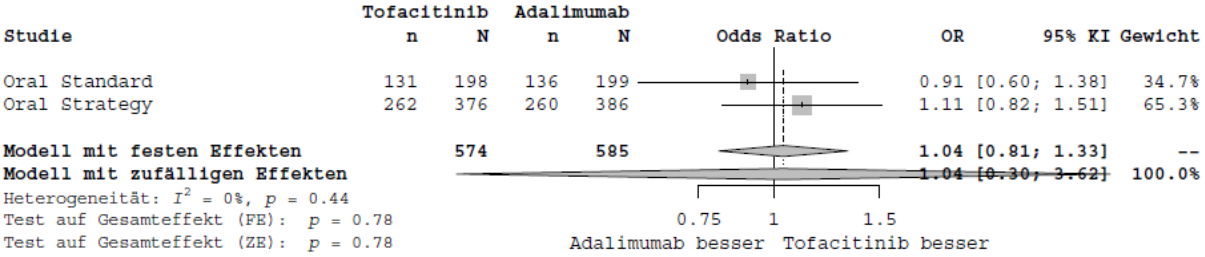


Abbildung 504: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

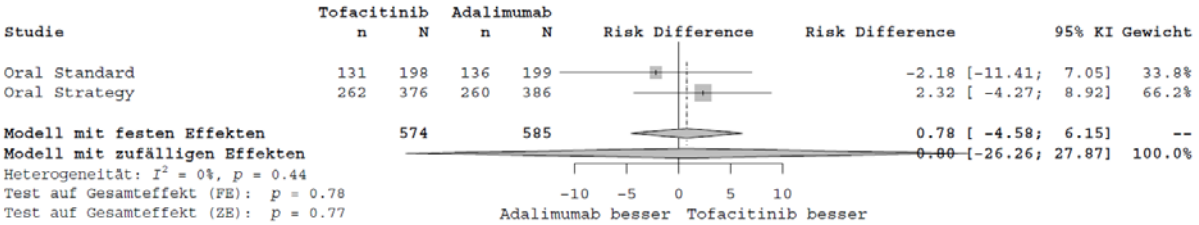


Abbildung 505: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	86/193 (44,6)	96/197 (48,7)	0,91 [0,74–1,13], p = 0,410 0,85 [0,57–1,26], p = 0,409 -4,17% [-14,07%–5,72%], p = 0,409
ORAL STRATEGY	197/376 (52,4)	187/386 (48,5)	1,08 [0,94–1,25], p = 0,276 1,17 [0,88–1,56], p = 0,276 3,95% [-3,15%–11,04%], p = 0,275
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,91–1,15], p = 0,684 I^2 = 40 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	86/147 (58,5)	93/157 (59,2)	0,99 [0,82–1,19], p = 0,897 0,97 [0,61–1,53], p = 0,897 -0,73% [-11,80%–10,34%], p = 0,897
ORAL STRATEGY	194/311 (62,4)	181/313 (57,8)	1,08 [0,95–1,23], p = 0,246 1,21 [0,88–1,67], p = 0,246 4,55% [-3,12%–12,23%], p = 0,245
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,05 [0,94–1,17], p = 0,381 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	110/193 (57,0)	107/197 (54,3)	1,05 [0,88–1,25], p = 0,594 1,11 [0,75–1,66], p = 0,594 2,68% [-7,18%–12,54%], p = 0,594
ORAL STRATEGY	220/376 (58,5)	216/381 (56,7)	1,03 [0,91–1,17], p = 0,613 1,08 [0,81–1,44], p = 0,613 1,82% [-5,22%–8,86%], p = 0,613
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,04 [0,94–1,15], p = 0,470 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	86/198 (43,4)	93/199 (46,7)	0,93 [0,75–1,16], p = 0,509 0,88 [0,59–1,30], p = 0,509 -3,30% [-13,80%–6,48%], p = 0,509
ORAL STRATEGY	194/376 (51,6)	181/386 (46,9)	1,10 [0,95–1,27], p = 0,194 1,21 [0,91–1,60], p = 0,194 4,70% [-2,39%–11,80%], p = 0,194
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,04 [0,92–1,18], p = 0,504 I^2 = 38 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	86/198 (43,4)	93/199 (46,7)	0,93 [0,75–1,16], p = 0,509 0,88 [0,59–1,30], p = 0,509 -3,30% [-13,80%–6,48%], p = 0,509
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	116/198 (58,6)	118/199 (59,3)	0,99 [0,84–1,16], p = 0,886 0,97 [0,65–1,45], p = 0,886 -0,71% [-10,39%–8,97%], p = 0,886
ORAL STRATEGY	232/376 (61,7)	223/386 (57,8)	1,07 [0,95–1,20], p = 0,269 1,18 [0,88–1,57], p = 0,269 3,93% [-3,03%–10,89%], p = 0,268
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,04 [0,95–1,14], p = 0,417 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	116/198 (58,6)	118/199 (59,3)	0,99 [0,84–1,16], p = 0,886 0,97 [0,65–1,45], p = 0,886 -0,71% [-10,39%–8,97%], p = 0,886
ORAL STRATEGY	232/376 (61,7)	223/386 (57,8)	1,07 [0,95–1,20], p = 0,269 1,18 [0,88–1,57], p = 0,269 3,93% [-3,03%–10,89%], p = 0,268
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,04 [0,95–1,14], p = 0,417 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Ebenso auf Basis einer Verbesserung um ≥ 0,5 Punkte im HAQ-DI zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied im Funktionsstatus zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse wurden innerhalb der Sensitivitätsanalysen bestätigt.

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

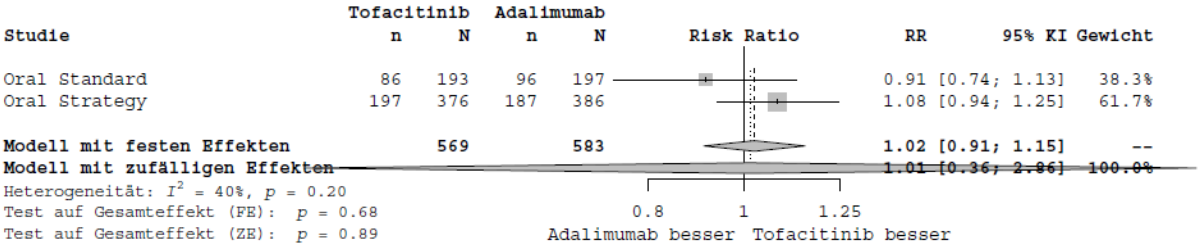


Abbildung 506: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

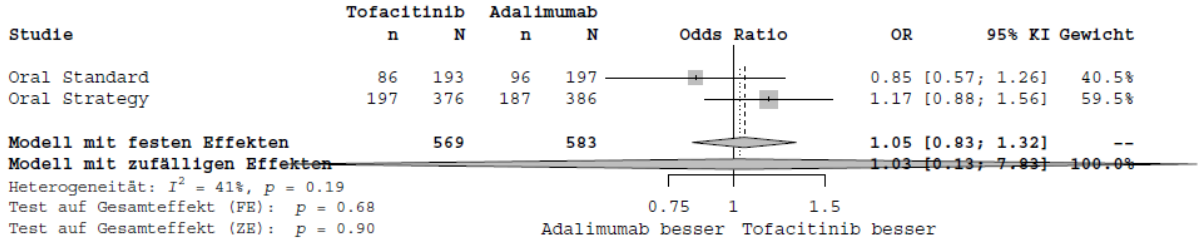


Abbildung 507: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

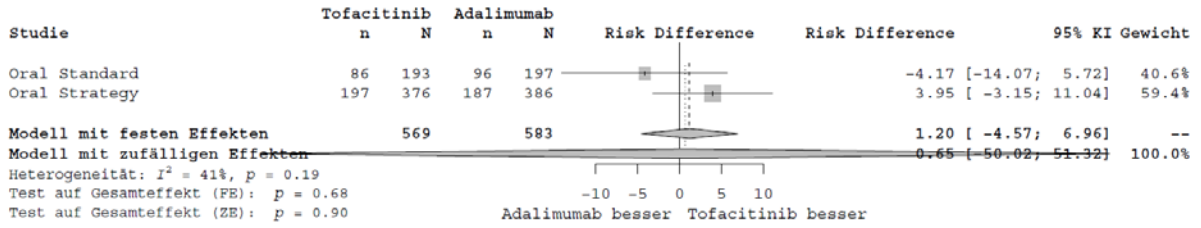


Abbildung 508: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 512 bis Abbildung 526).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

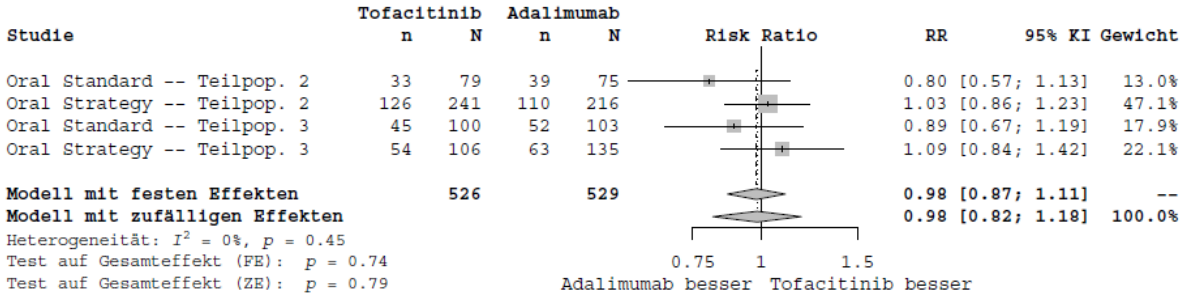


Abbildung 509: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

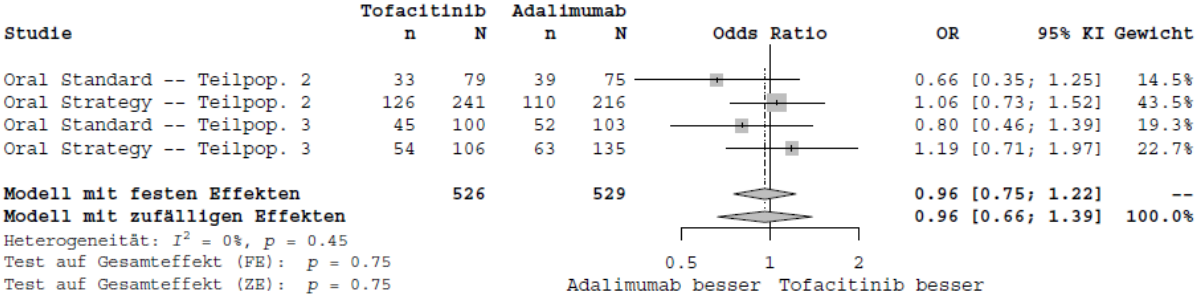


Abbildung 510: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

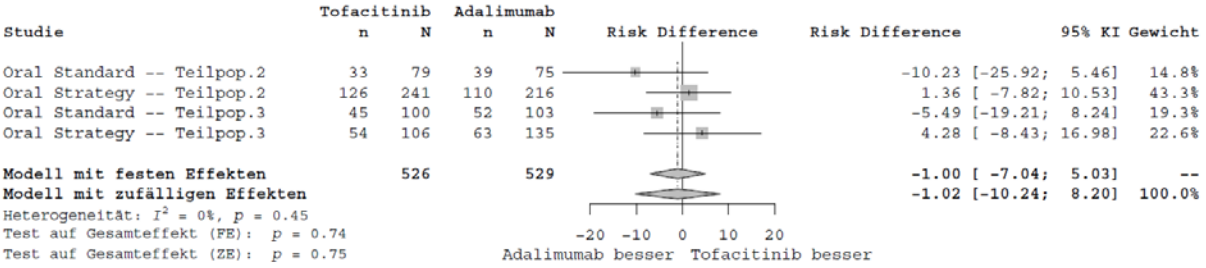


Abbildung 511: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

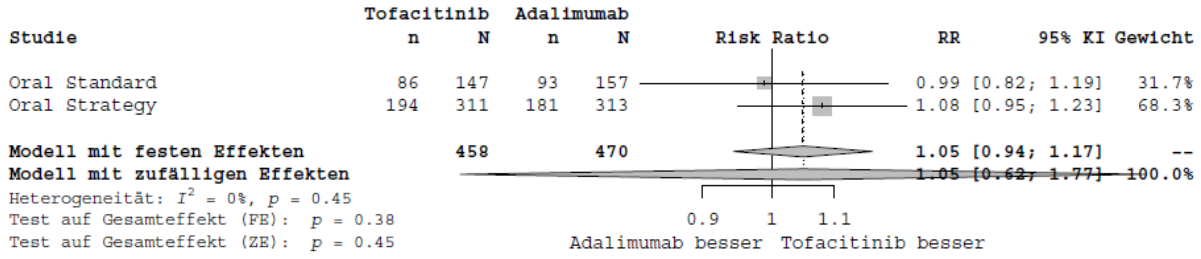


Abbildung 512: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

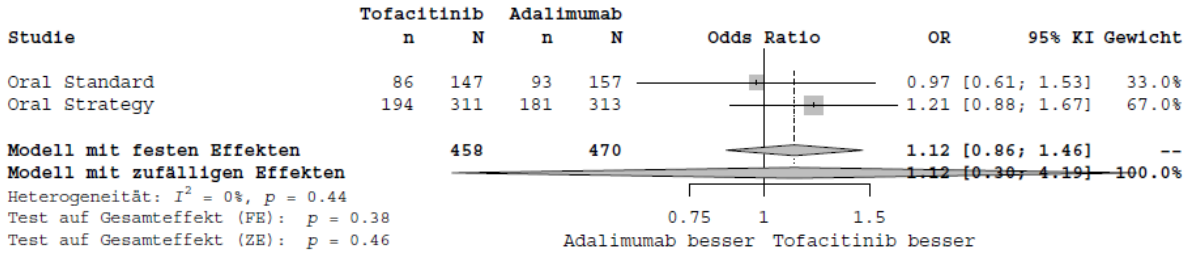


Abbildung 513: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

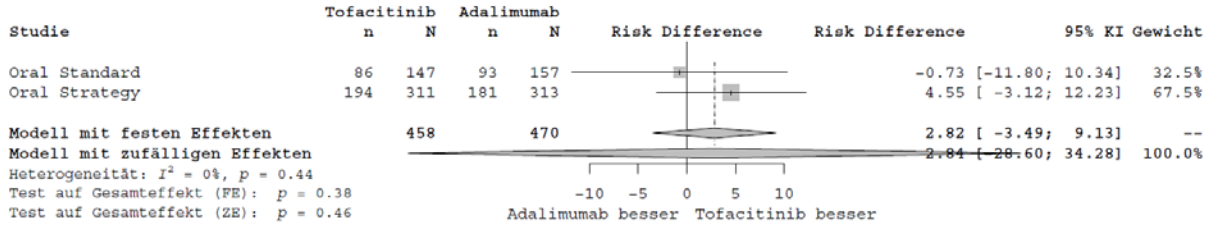


Abbildung 514: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

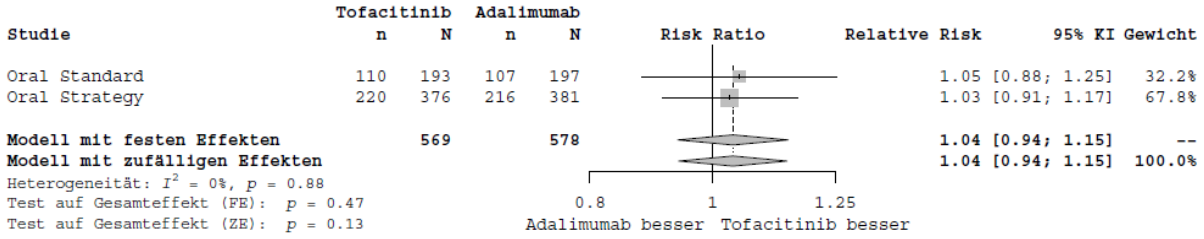


Abbildung 515: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

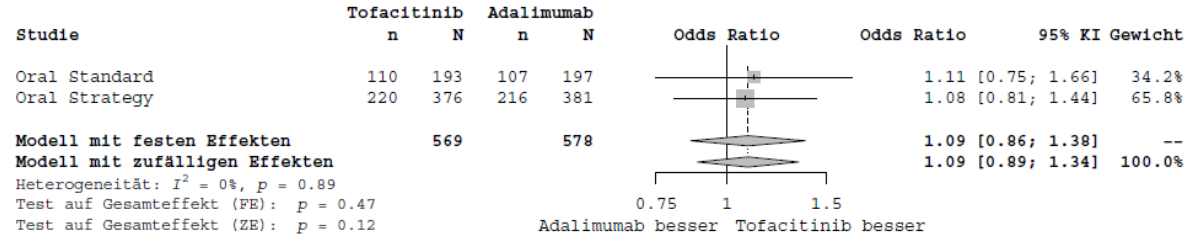


Abbildung 516: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

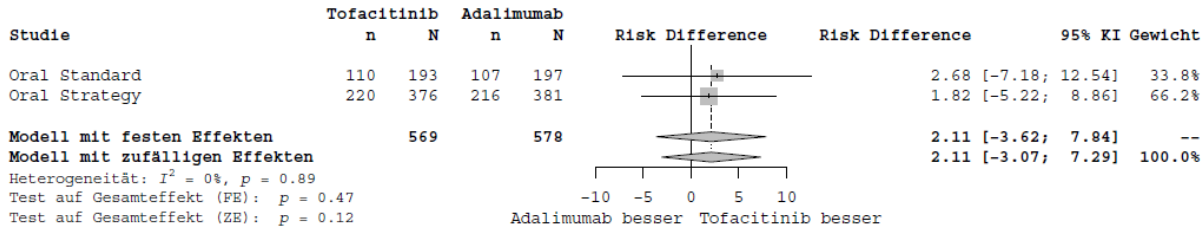


Abbildung 517: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

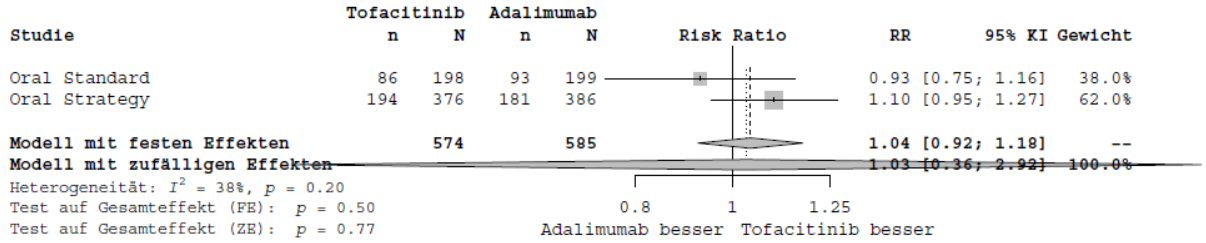


Abbildung 518: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

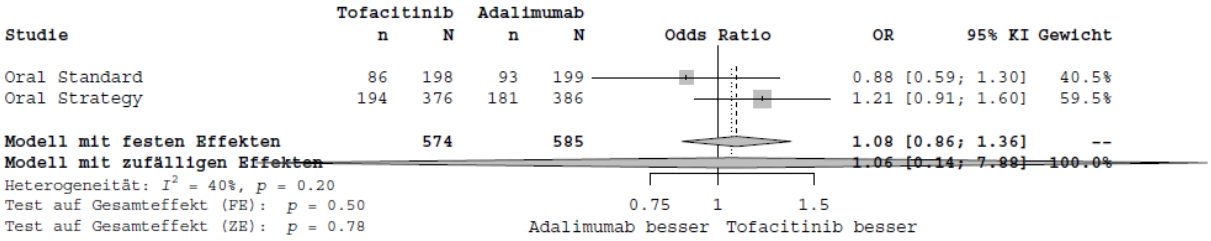


Abbildung 519: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

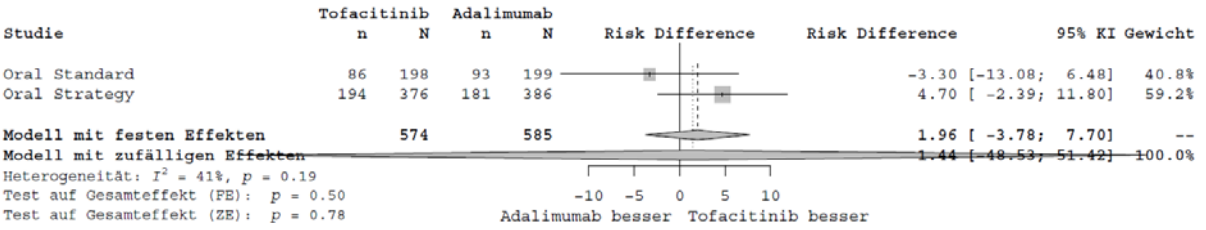


Abbildung 520: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

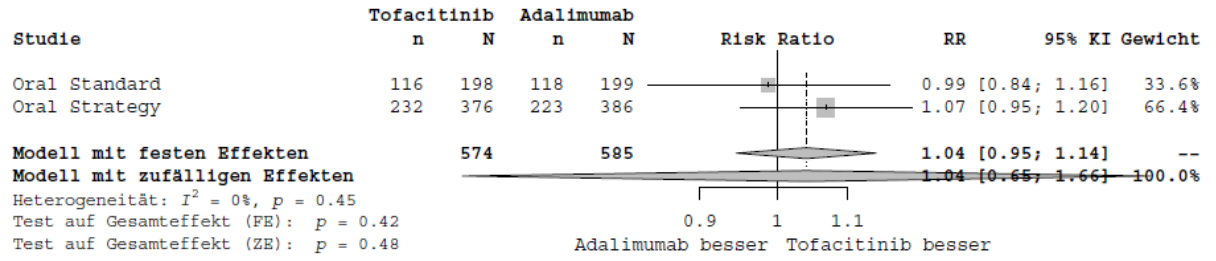


Abbildung 521: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

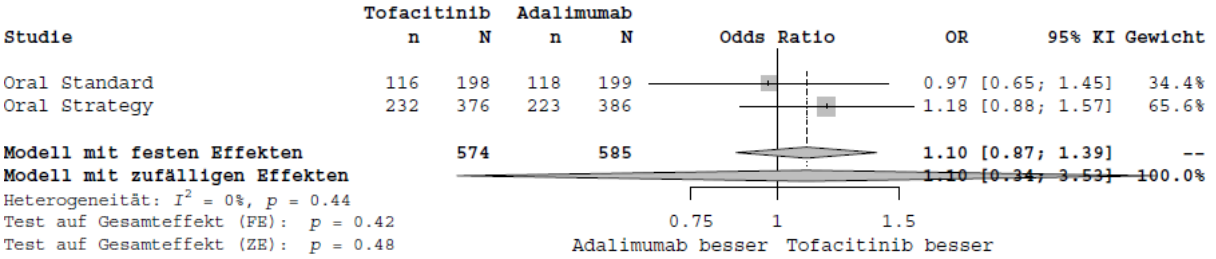


Abbildung 522: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

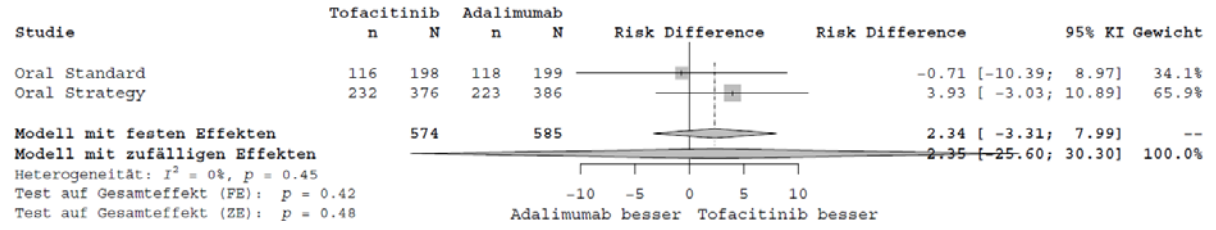


Abbildung 523: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

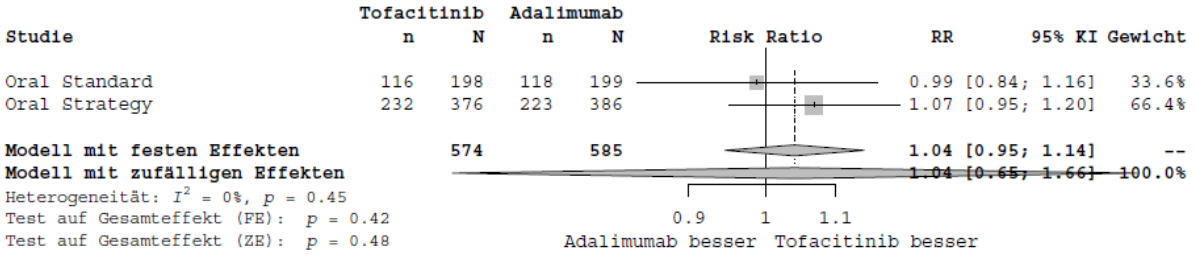


Abbildung 524: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

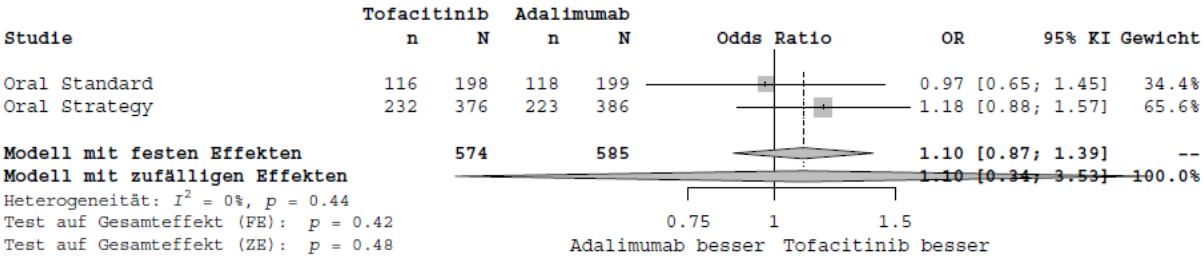


Abbildung 525: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

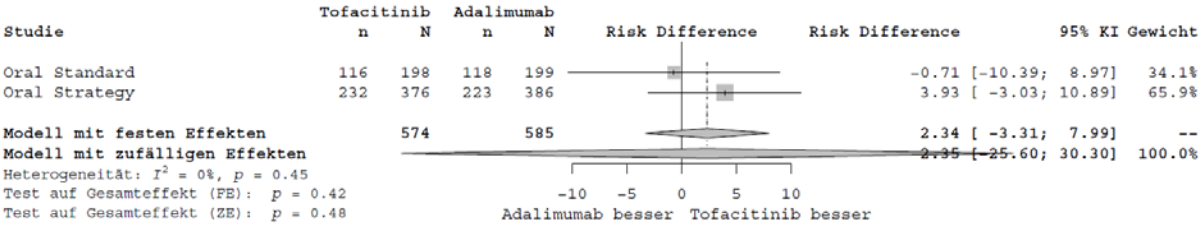


Abbildung 526: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

4.3.1.3.1.2.14 Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „WLQ“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der WLQ (*Work Limitations Questionnaire*) ist ein Instrument zur Erfassung der durch Krankheit verursachten Einschränkungen im Arbeitsleben. Der WLQ besteht aus vier Einzeldimensionen und einem Indexscore zur Erfassung des allgemeinen Arbeitsverlusts: • Indexscore • Zeitmanagement • Körperliche Anforderungen • Mentale/Interpersonelle Anforderungen • Ergebnisorientierte Anforderungen Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu Baseline und zu Beginn von Monat 3, 6 und 12 ausgefüllt. Die einzelnen Dimensionen haben jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100, der Indexscore von 0 bis 28,6; je höher der Wert, desto höher die Beeinträchtigung der Arbeitsleistung. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt mit den Schwellenwerten von mindestens 5 (Indexscore) bzw. 13 (pro Dimension) Punkten Verbesserung. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘g berichtet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert. Die Fragebögen des WLQ wurden nur von 30–40 % der Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung berufstätig waren. Daher sind die Patientenzahlen, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, deutlich niedriger als diejenigen des FAS Kollektivs. Der Anteil der fehlenden Werte ist für diese berufstätigen Patienten durch die niedrige Rücklaufquote nochmals deutlich reduziert. Die Ergebnisse für den WLQ sind daher als hoch verzerrt einzustufen und können daher nicht sinnvoll interpretiert werden.
ORAL STRATEGY	Der WLQ wurde in der Studie ORAL STRATEGY nicht erhoben und kann nachfolgend daher nicht dargestellt werden.

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch
ORAL STRATEGY	nicht erhoben					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene (ORAL STANDARD) wurde das Verzerrungpotenzial als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber (in diesem Fall der Patient) keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Der WLQ kann nur von Patienten ausgefüllt werden, die berufstätig sind. Insofern ist von vornherein eine geringere Anzahl von Patienten mit Daten zu diesem Endpunkt zu erwarten, als es dem ITT-Prinzip entsprechen würde. Alle randomisierten Patienten, für die mind. eine Erhebung nach Baseline vorliegt, gehen in die Auswertung des WLQ ein. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig.

Es ist schwer zu beurteilen, ob die Verteilung berufstätiger Studienpatienten auf die Studienarme zu einer Verzerrung beitragen könnte (bezüglich dieses Faktors wurde nicht stratifiziert randomisiert). Jedoch ist diese Unsicherheit im Zusammenhang mit der insgesamt niedrigen Anzahl von Daten dazu angetan, das Verzerrungspotenzial des WLQ auf Endpunktebene als hoch einzustufen. Auch der hohe Anteil von fehlenden Werten führt dazu, dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des WLQ nicht möglich ist.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich insgesamt als hoch eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ – Indexscore“ nach 12 Monaten – Responderanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	19/71 (26,8)	11/70 (15,7)	1,70 [0,88–3,31], p = 0,117 1,96 [0,85–4,50], p = 0,113 11,05% [-2,32%–24,42%], p = 0,105
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI) – keine Imputation			
ORAL STANDARD	14/48 (29,2)	8/51 (15,7)	1,86 [0,86–4,03], p = 0,116 2,21 [0,83–5,89], p = 0,111 13,48% [-2,80%–29,76%], p = 0,105
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI) – LOCF			
ORAL STANDARD	21/71 (29,6)	11/70 (15,7)	1,88 [0,98–3,61], p = 0,057 2,25 [0,99–5,12], p = 0,053 13,86% [0,25%–27,48%], p = 0,046
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI) – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	14/198 (7,1)	8/199 (4,0)	1,76 [0,75–4,10], p = 0,191 1,82 [0,74–4,43], p = 0,190 3,05% [-1,44%–7,54%], p = 0,183
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI) – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	14/111 (12,6)	8/110 (7,3)	1,73 [0,76–3,97], p = 0,192 1,84 [0,74–4,58], p = 0,190 5,34% [-2,51%–13,19%], p = 0,183
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI) – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	38/198 (19,2)	31/199 (15,6)	1,23 [0,80–1,90], p = 0,343 1,29 [0,76–2,17], p = 0,343 3,61% [-3,83%–11,06%], p = 0,342
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI) – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	38/198 (19,2)	31/199 (15,6)	1,23 [0,80–1,90], p = 0,343 1,29 [0,76–2,17], p = 0,343 3,61% [-3,83%–11,06%], p = 0,342
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.			

Für den übergeordneten Indexscore liegt die Responderrate der Patienten, welche eine Verbesserung um mindestens fünf Punkte aufwiesen, unter Tofacitinib+MTX mit 26,8 % höher als unter Adalimumab+MTX 15,7 %. Der Unterschied in den Responderraten resultierte dennoch nicht in einen statistisch signifikanten Unterschied.

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalysen – ergab sich mit Ausnahme der Risikodifferenz hinsichtlich des LOCF-Verfahrens (p = 0,046) – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

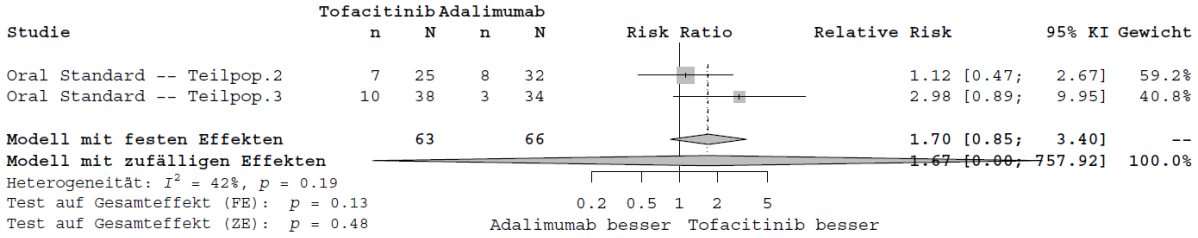


Abbildung 527: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

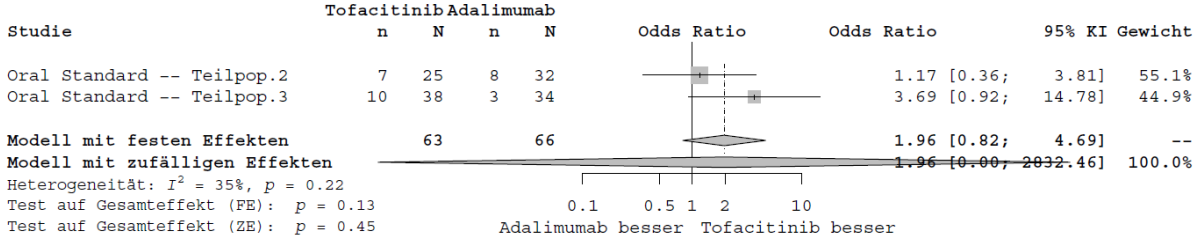


Abbildung 528: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

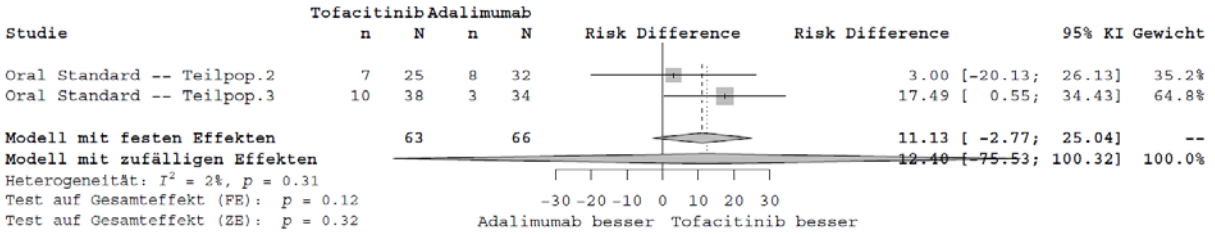


Abbildung 529: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Studienpopulation der Studie ORAL STANDARD – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ – Dimensionen“ nach 12 Monaten – Responderanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	30/66 (45,5)	31/64 (48,4)	0,94 [0,65–1,35], p = 0,733 0,89 [0,45–1,77], p = 0,733 -2,98% [-20,14%–14,17%], p = 0,733
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	14/70 (20,0)	22/67 (32,8)	0,61 [0,34–1,09], p = 0,094 0,51 [0,24–1,11], p = 0,091 -12,84% [-27,47%–1,80%], p = 0,086
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	27/69 (39,1)	14/67 (20,9)	1,87 [1,08–3,25], p = 0,026 2,43 [1,14–5,21], p = 0,022 18,23% [3,16%–33,31%], p = 0,018
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	23/66 (34,9)	28/66 (42,4)	0,82 [0,53–1,27], p = 0,374 0,73 [0,36–1,47], p = 0,372 -7,58% [-24,14%–8,99%], p = 0,370
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Während in den Dimensionen „Zeitmanagement (45,5 % vs. 48,4 %)“, „Körperliche Anforderungen (20,0 % vs. 32,8 %)“ und „Ergebnisorientierte Anforderungen (34,9 % vs. 42,4 %)“ mit jeweils einer Verbesserung um mindestens 13 Punkte die Responderrate unter Adalimumab+MTX höher war als unter Tofacitinib+MTX, zeigte sich für die Dimension „Mentale/Interpersonelle Anforderungen (39,1 % vs. 20,9 %)“ eine höhere Responderrate unter Tofacitinib+MTX. Lediglich die Dimension „Mentale/Interpersonelle Anforderungen“ ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX.

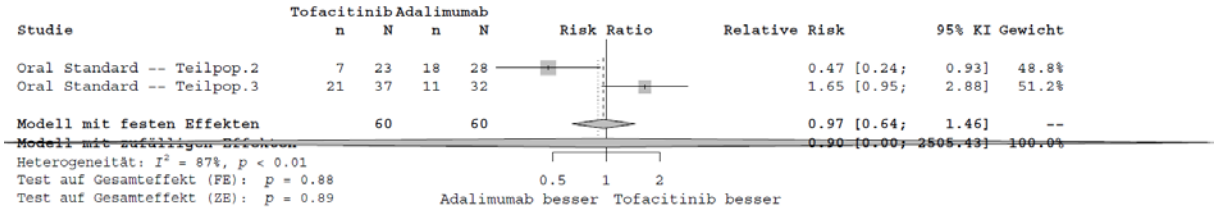


Abbildung 530: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

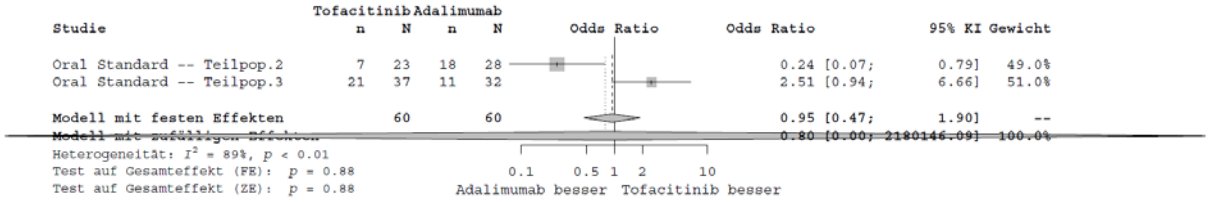


Abbildung 531: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

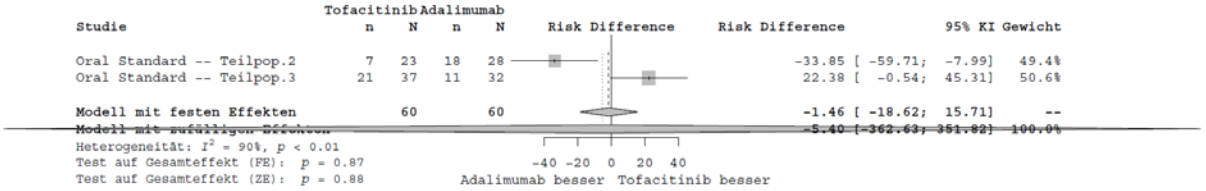


Abbildung 532: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

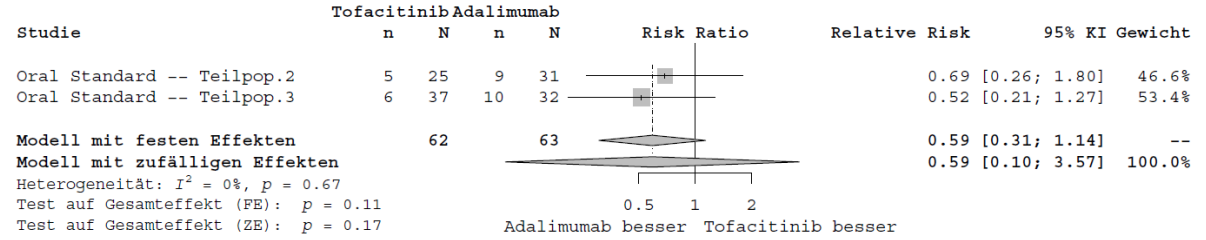


Abbildung 533: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

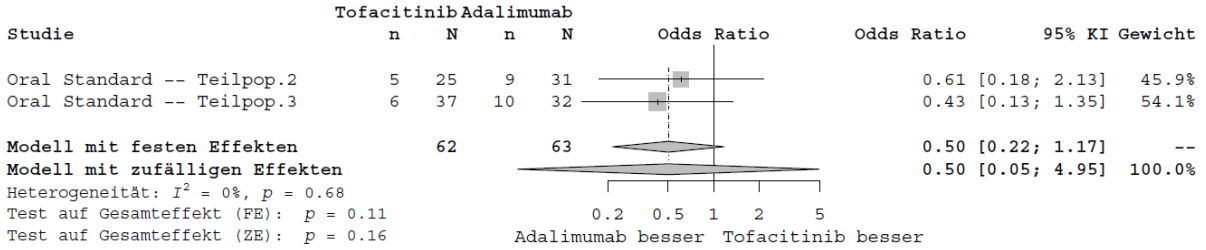


Abbildung 534: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

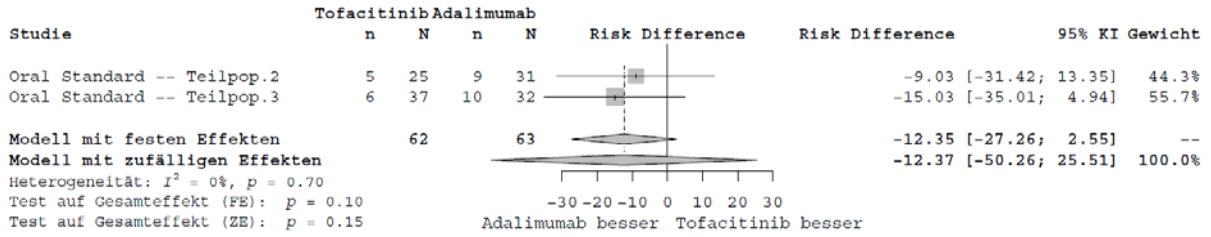


Abbildung 535: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

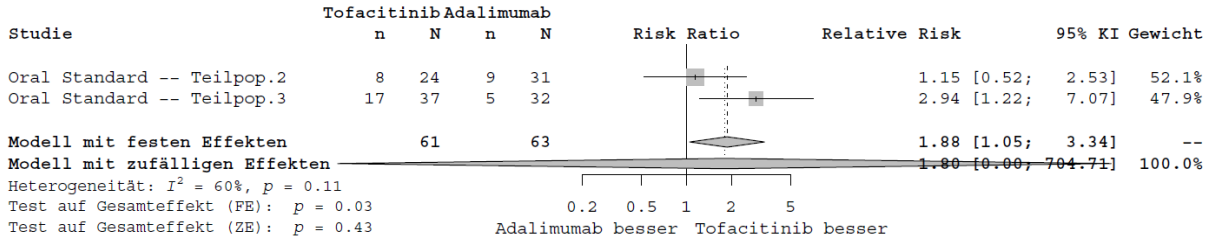


Abbildung 536: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

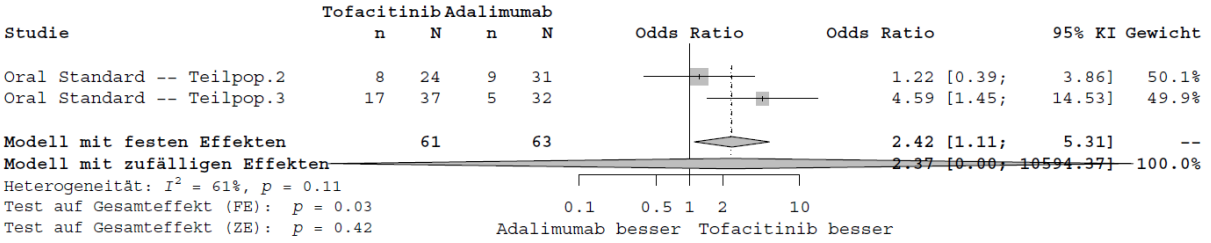


Abbildung 537: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

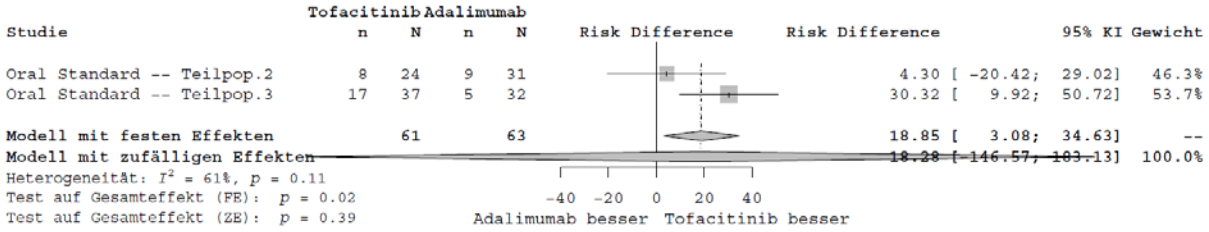


Abbildung 538: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

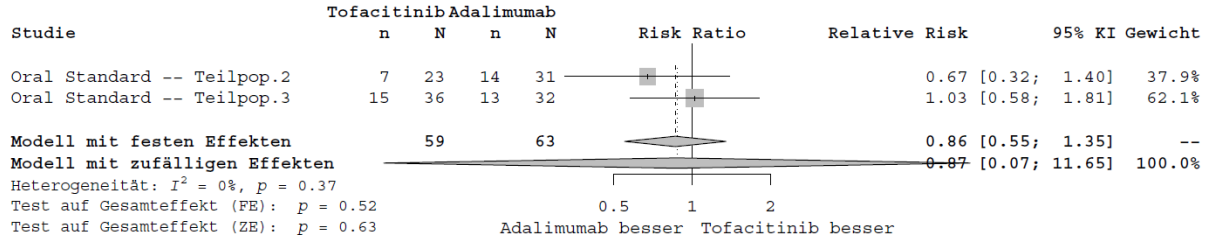


Abbildung 539: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

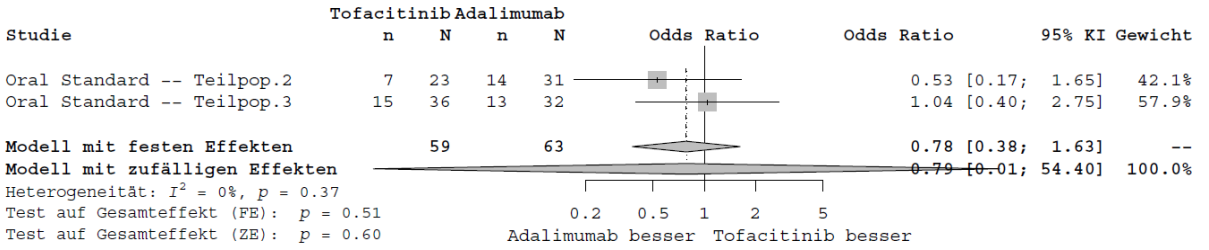


Abbildung 540: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

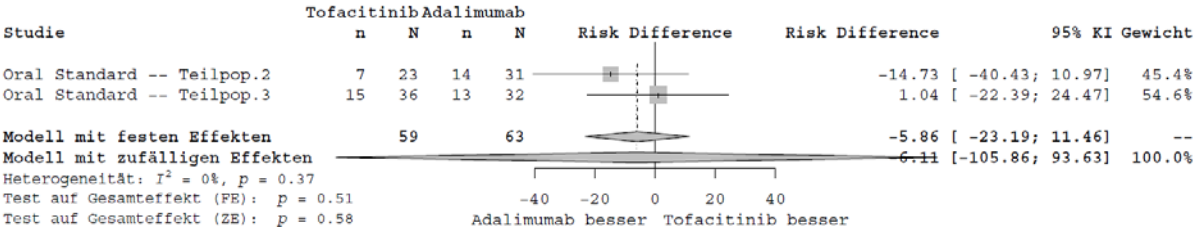


Abbildung 541: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich kein Unterschied im Vergleich zu den Ergebnissen der Studienpopulation der Studie ORAL STANDARD.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Morbidität							
WLQ – Indexscore nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	83 80	9,7±5,35 9,9±5,04	48 51	6,4±5,14 6,6±5,23	-2,8±5,29 -2,3±4,46	-0,68 [-2,37;1,01] p = 0,430	-0,14 [-0,54;0,25] p = 0,471
ORAL STRATEGY	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WLQ - Zeitmanagement							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	77 75	41,2±23,49 46,5±26,11	45 46	24,5±25,55 26,6±27,82	-15,0±27,09 -15,4±32,32	-2,01 [-11,64;7,63] p = 0,682	-0,08 [-0,49;0,33] p = 0,706
ORAL STRATEGY	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
WLQ – Körperliche Anforderungen							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	83 76	49,5±22,98 44,3±21,23	46 49	54,8±33,25 48,7±33,89	8,6±38,30 4,7±35,96	4,76 [-5,96;15,47] p = 0,383	0,17 [-0,24;0,57] p = 0,416
ORAL STRATEGY	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	80 76	26,2±22,54 28,2±23,86	45 49	13,8±19,60 17,0±19,19	-9,2±16,93 -5,9±19,11	-5,85 [-13,30;1,60] p = 0,123	-0,29 [-0,70;0,12] p = 0,158
ORAL STRATEGY	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	78 76	36,3±26,89 36,8±22,86	47 48	20,4±23,57 21,0±23,21	-13,8±30,61 -12,1±23,97	-1,96 [-10,15;6,22] p = 0,637	-0,09 [-0,49;0,32] p = 0,669
ORAL STRATEGY	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*), WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

Die Auswertungen zur mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn zeigen sowohl im Indexscore als auch in den Einzeldimensionen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Somit weicht das Ergebnis für die Dimension „Mentale/Interpersonelle Anforderungen“ von dem der Responderanalyse ab, bei der sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX zeigte.

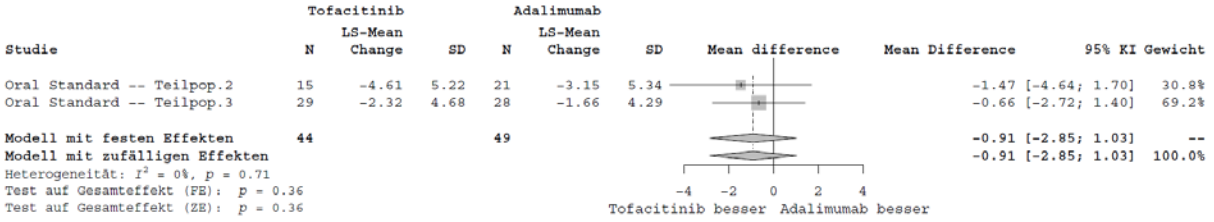


Abbildung 542: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Indexscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

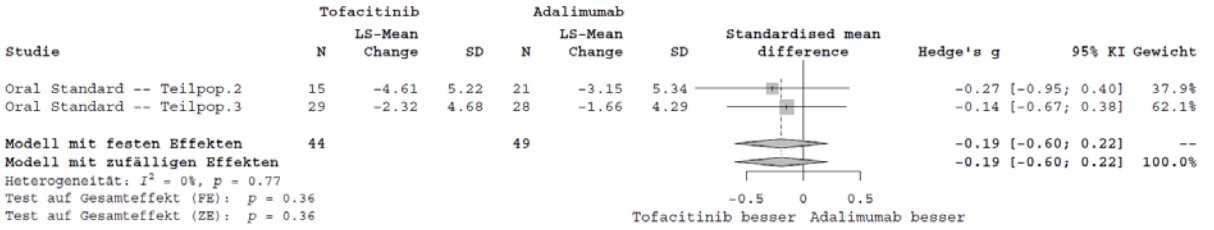


Abbildung 543: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Indexscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

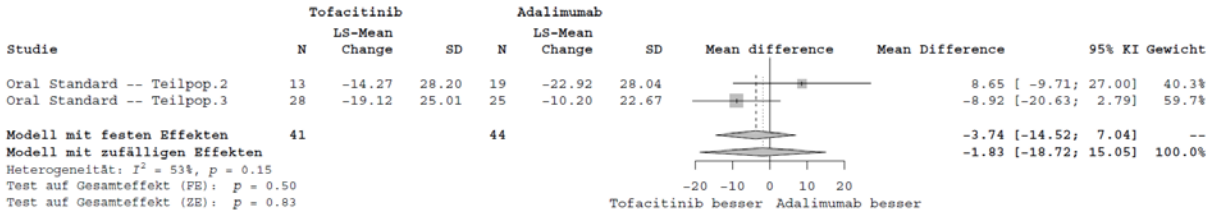


Abbildung 544: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Zeitmanagement“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

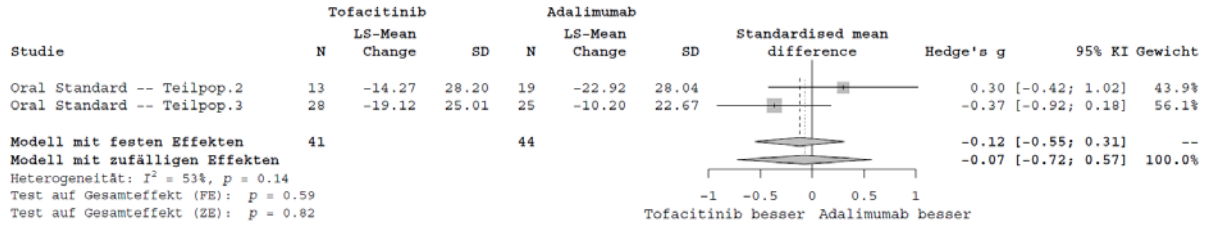


Abbildung 545: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Zeitmangement“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

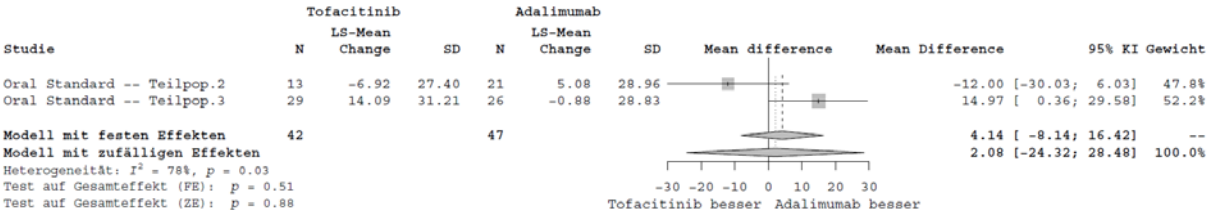


Abbildung 546: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Körperliche Anforderungen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

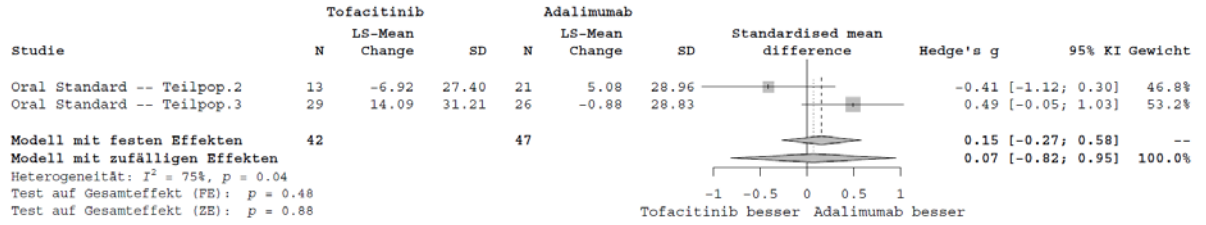


Abbildung 547: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Körperliche Anforderungen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

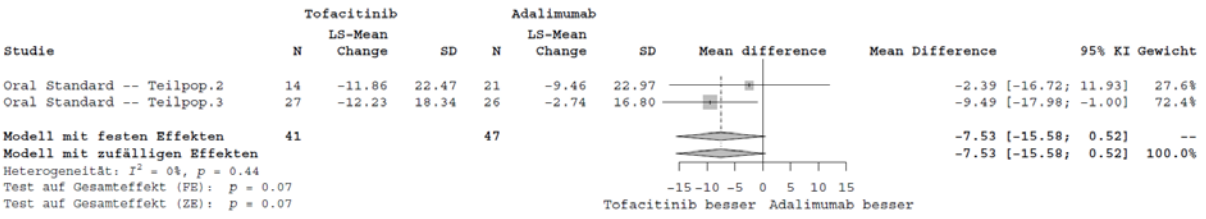


Abbildung 548: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

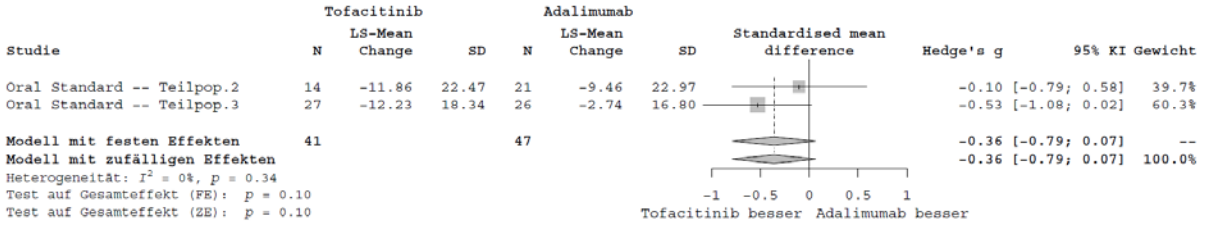


Abbildung 549: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

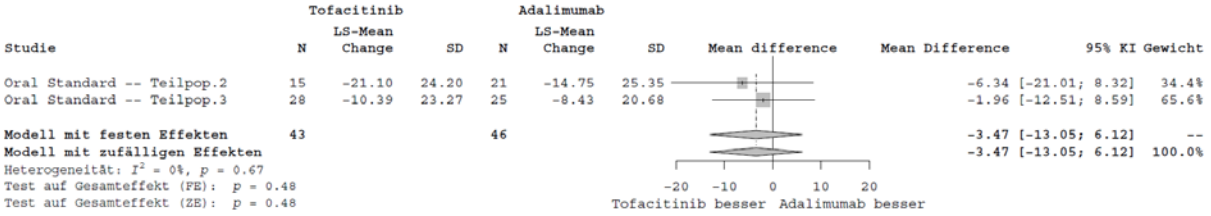


Abbildung 550: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

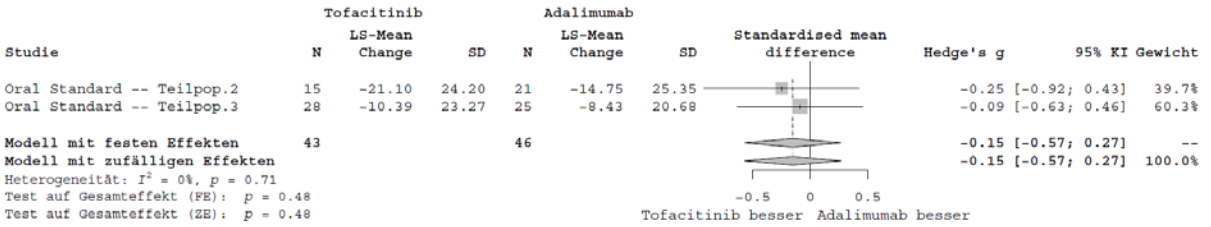


Abbildung 551: Forest-Plot zur Morbidität („WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Studienpopulation der Studie ORAL STANDARD – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da der Endpunkt „WLQ“ nur in der Studie ORAL STANDARD erhoben wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.15 Endpunkt „WPAI“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts „WPAI“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der WPAI wurde in der Studie ORAL STANDARD nicht erhoben und kann nachfolgend daher nicht dargestellt werden.
ORAL STRATEGY	Der WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*) ist ein Instrument zur Messung des Effektes der Gesundheit sowie des Schweregrads der Symptome auf die Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit, die letzten sieben Tage betreffend. Insgesamt stehen zwei Versionen zur Verfügung, der WPAI – allgemeine Gesundheit (WPAI – general health) sowie der WPAI – spezifisches Gesunheitsproblem (WPAI – specific health problem). Letzterer kann auf die spezifische Erkrankung angepasst und modifiziert werden. Der WPAI untersucht das Ausmaß der Fehlzeiten (Absentismus), Präsentismus sowie die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, welche der generellen Gesundheit bzw. einem spezifischen Gesundheitsproblem, zugerechnet werden können. Insgesamt umfasst der WPAI sechs Fragen zu den Themen: • derzeitiger Beschäftigungsstatus • Anzahl an versäumten Stunden aufgrund gesundheitlicher Probleme • Anzahl an versäumten Stunden aufgrund von anderen Gründen • tatsächliche Arbeitsstunden • Grad, zu dem die Gesundheit die Produktivität während der Arbeit beeinflusst • Grad, zu dem die Gesundheit die regulären Aktivitäten beeinflusst. Die Antwortmöglichkeiten sind je Frage sehr individuell. So exisitieren die Antwortmöglichkeiten (ja/nein) zum Beschäftigungsstatus, die Anzahl der Stunden sowie eine Skala von 0–10 (Gesundheitsprobleme haben keinen Einfluss [0] bis Gesundheitsprobleme halten mich von der Arbeit bzw. den täglichen Aktivitäten ab [10]) um den Grad der Beeiflussung zu messen. Sofern die Patienten aktuell nicht berufstätig sind, beantworten diese lediglich die Frage zur Beeinflussung der gesundheitlichen Probleme auf die täglichen Aktivitäten. Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu Baseline und zu Beginn von Monat 3, 6, 9 und 12 ausgefüllt. Es wurde jeweils die mittlere Änderung zu Monat 12 inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘g berichtet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert. Die Fragebögen des WPAI wurden hinsichtlich der Fragen zur Berufstätigkeit nur von 30–40 % der Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung berufstätig waren. Daher sind die Patientenzahlen, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, deutlich niedriger als diejenigen des FAS Kollektivs. Der Anteil der fehlenden Werte ist für diese berufstätigen Patienten durch die niedrige Rücklaufquote nochmals deutlich reduziert. Die Ergebnisse für den WPAI für berufstätige

Studie	Operationalisierung
	Patienten sind daher als hoch verzerrt einzustufen und können daher nicht sinnvoll interpretiert werden.

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WPAI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	nicht erhoben					
ORAL STANDARD	niedrig	ja	unklar/ja	ja	ja	hoch/niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene (ORAL STRATEGY) wurde das Verzerrungpotenzial als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber (in diesem Fall der Patient) keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Der WPAI kann nur vollständig von Patienten ausgefüllt werden, die berufstätig sind. Insofern ist von vornherein eine geringere Anzahl von Patienten mit Daten zu diesem Endpunkt zu erwarten, als es dem ITT-Prinzip entsprechen würde. Alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt, gehen in die Auswertung des WPAI ein. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig.

Es ist schwer zu beurteilen, ob die Verteilung berufstätiger Studienpatienten auf die Studienarme zu einer Verzerrung beitragen könnte (bezüglich dieses Faktors wurde nicht stratifiziert randomisiert). Jedoch ist diese Unsicherheit im Zusammenhang mit der insgesamt niedrigen Anzahl von Daten dazu angetan, das Verzerrungspotenzial des WPAI auf Endpunktebene als hoch einzustufen. Auch der hohe Anteil von fehlenden Werten führt dazu,

dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des WPAI hinsichtlich dieser Fragen nicht möglich ist. Für die Fragen zur „Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme“ und „Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis“ wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und die Rücklaufquote war mit > 80 % ausreichend hoch, sodass das Verzerrungspotenzial für diese Fragen insgesamt als niedrig eingestuft werden kann (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**	**Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
Morbidität							
WPAI – Prozentuale Arbeitszeit verpasst aufgrund gesundheitlicher Probleme							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	148 132	18,5±29,52 10,2±20,14	94 95	4,6±13,41 7,0±19,97	-9,7±27,00 -2,2±27,63	-3,91 [-9,27;1,46] p = 0,153	-0,21 [-0,49;0,08] p = 0,158
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	372 375	64,2±22,41 63,1±22,75	305 305	36,9±25,48 36,6±25,01	-27,2±28,64- -26,0±26,66	-0,64 [-4,30;3,01] p = 0,730	-0,03 [-0,19;0,13] p = 0,734
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	172 155	56,2±25,55 53,5±27,53	109 102	25,6±23,03 25,6±24,40	27,4±28,85 -27,4±26,70	-1,44 [-7,87;5,00] p = 0,661	-0,06 [-0,33;0,21] p = 0,665
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der gesamten Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	145 132	59,3±27,44 57,0±27,94	93 95	28,1±25,21 28,8±27,68	-27,6±32,25 -26,5±30,87	-2,85 [-10,17;4,48] p = 0,446	-0,11 [-0,40;0,18] p = 0,452
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WPAI – Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	372 375	6,4±2,24 6,3±2,27	305 305	3,7±2,55 3,7±2,50	-2,7±2,86 -2,6±2,67	-0,06 [-0,43;0,30] p = 0,730	-0,03 [-0,19;0,13] p = 0,734
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von anderen Gründen							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	165 146	3,9±14,25 3,8±7,69	109 102	3,9±9,20 3,8±8,48	-0,4±19,41 0,1±10,84	0,06 [-3,14;3,25] p = 0,972	0,00 [-0,27;0,28] p = 0,973
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Arthritis							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	165 145	7,5±17,41 3,9±8,36	109 103	2,5±9,34 2,7±8,39	-3,0±14,50 -0,8±11,42	-0,48 [-2,64;1,68] p = 0,664	-0,06 [-0,33;0,21] p = 0,667
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WPAI – Beeinflussung der Produktivität durch die rheumatoide Arthritis							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	172 155	5,6±2,56 5,3±2,75	109 102	2,6±2,30 2,6±2,44	-2,7±2,88 -2,7±2,67	-0,14 [-0,79;0,50] p = 0,661	-0,06 [-0,33;0,21] p = 0,665
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	171 152	27,9±19,90 29,2±17,17	109 106	35,6±15,91 35,2±20,22	4,2±20,01 3,8±20,31	0,54 [-4,28;5,37] p = 0,825	0,03 [-0,24;0,30] p = 0,826
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*), WPAI = *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*.

Die Auswertungen zur mittleren Veränderung in Monat 12 zeigen für keine der Fragen/Dimensionen des WPAI einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

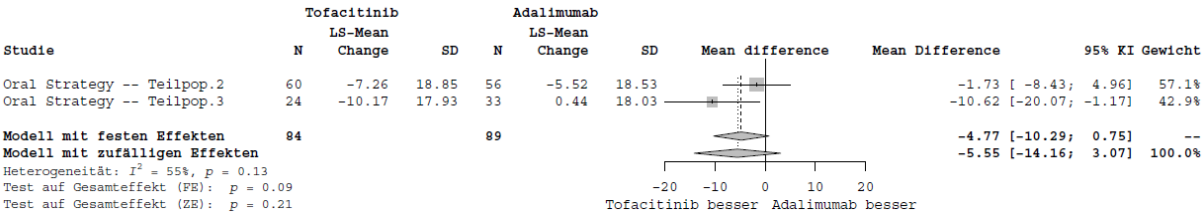


Abbildung 552: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Arbeitszeit verpasst aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

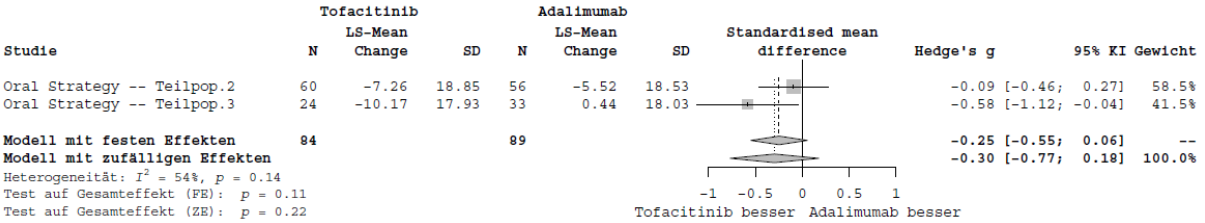


Abbildung 553: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Arbeitszeit verpasst aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

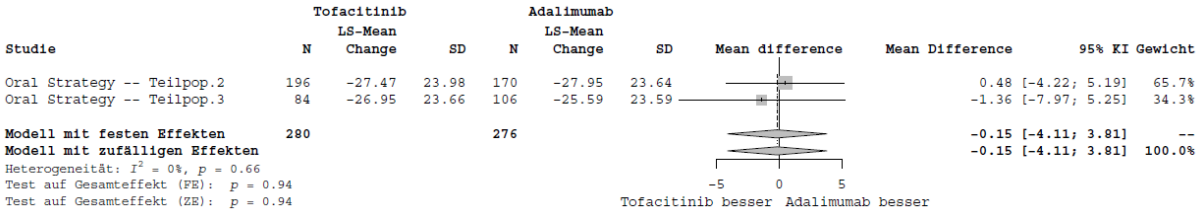


Abbildung 554: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

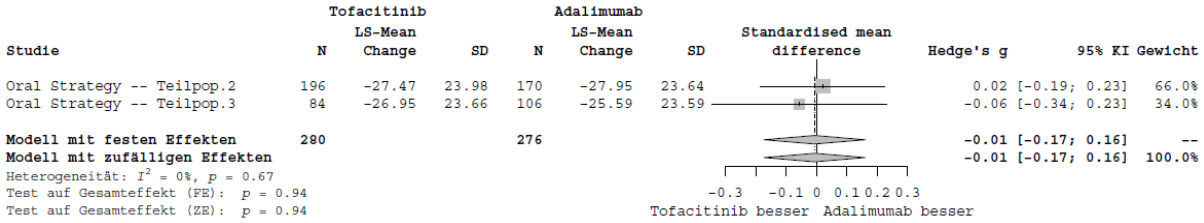


Abbildung 555: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

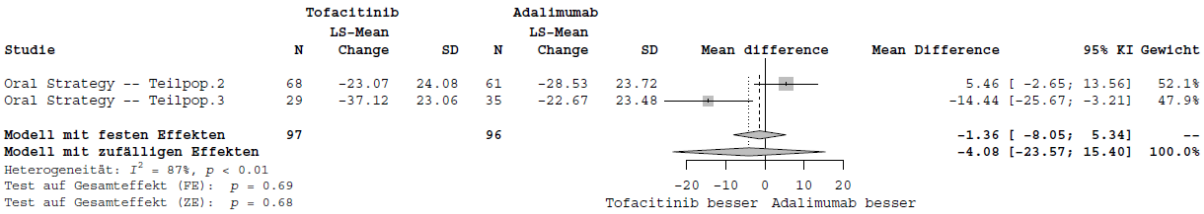


Abbildung 556: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

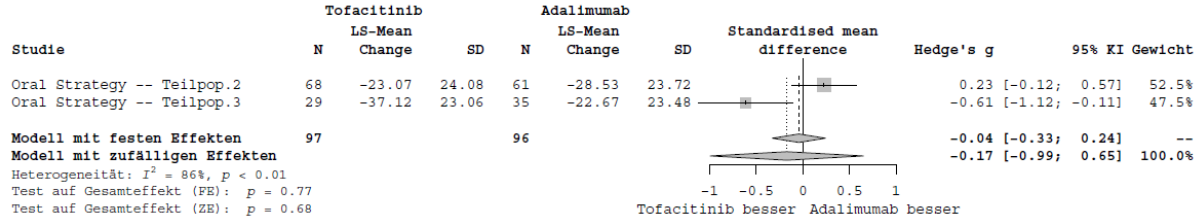


Abbildung 557: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

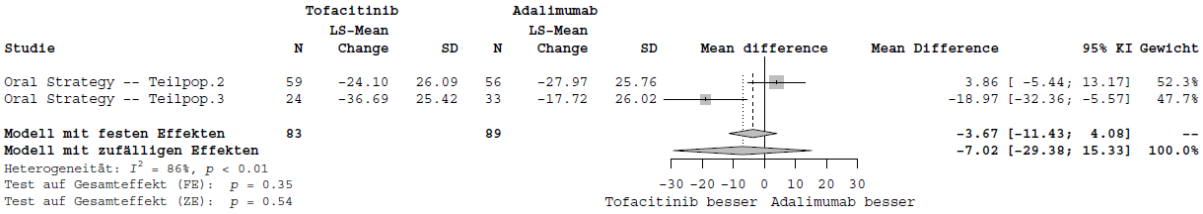


Abbildung 558: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der gesamten Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

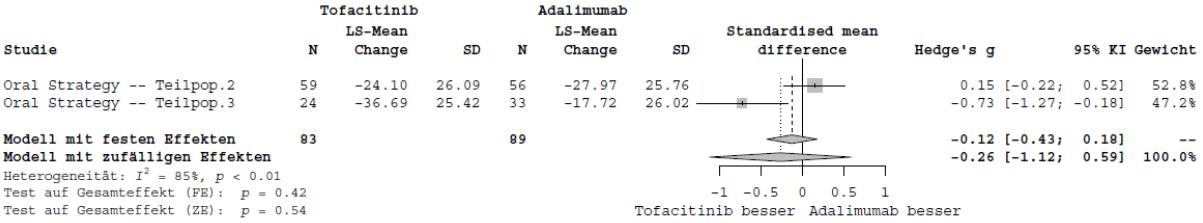


Abbildung 559: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der gesamten Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

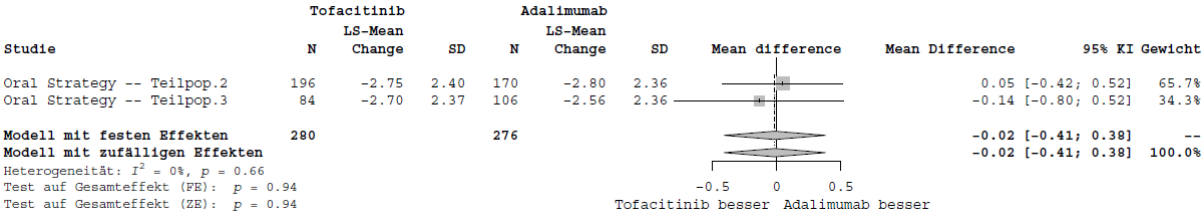


Abbildung 560: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

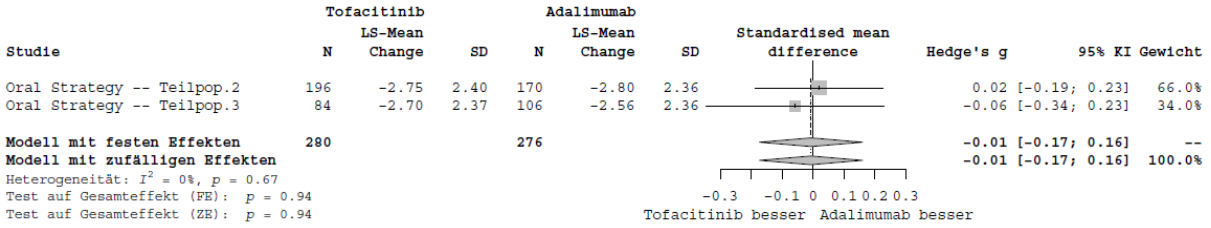


Abbildung 561: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

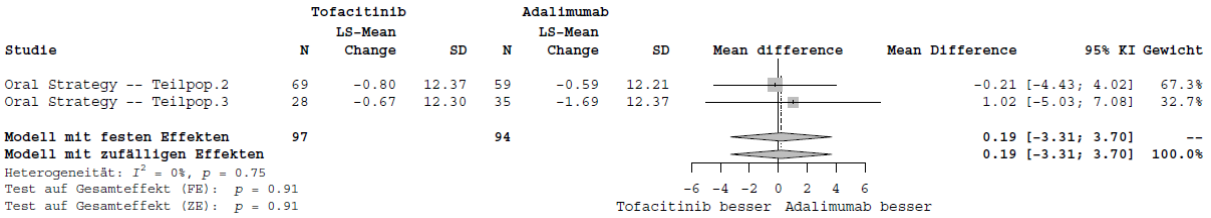


Abbildung 562: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von anderen Gründen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

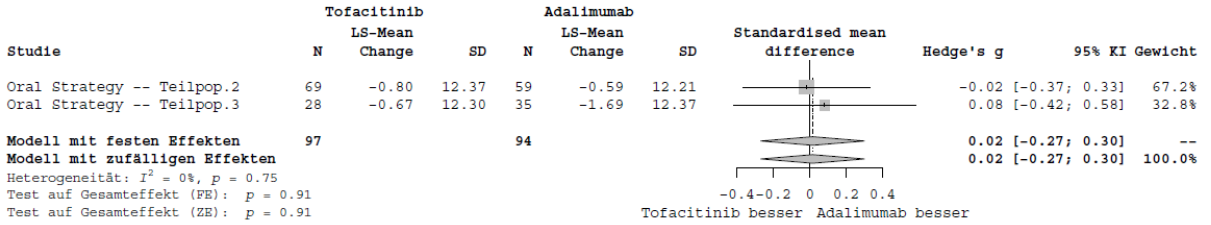


Abbildung 563: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von anderen Gründen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

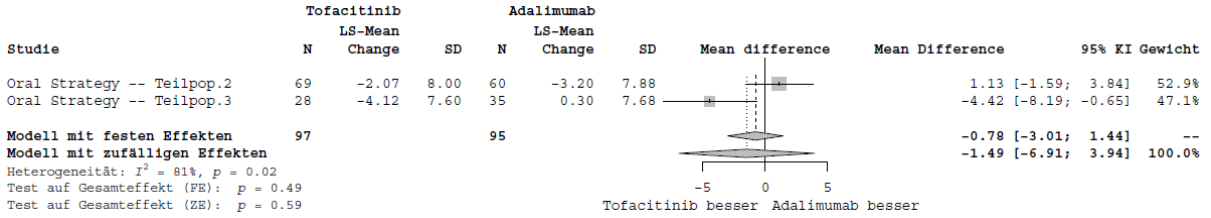


Abbildung 564: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Arthritis“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

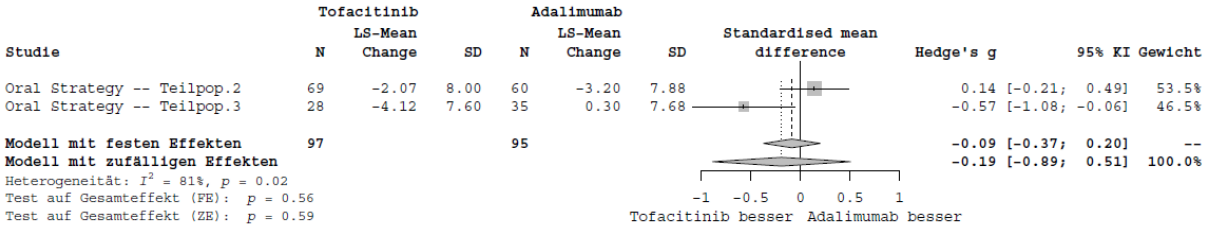


Abbildung 565: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Arthritis“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

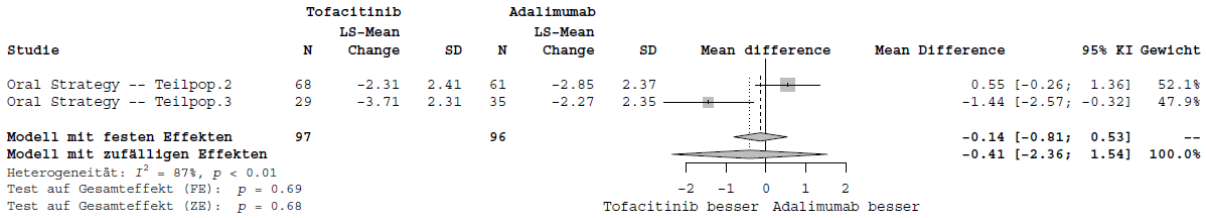


Abbildung 566: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Beeinflussung der Produktivität durch die rheumatoide Arthritis“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

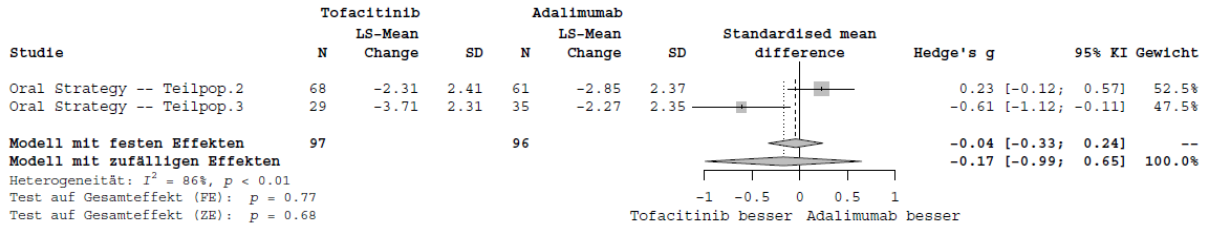


Abbildung 567: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Beeinflussung der Produktivität durch die rheumatoide Arthritis“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

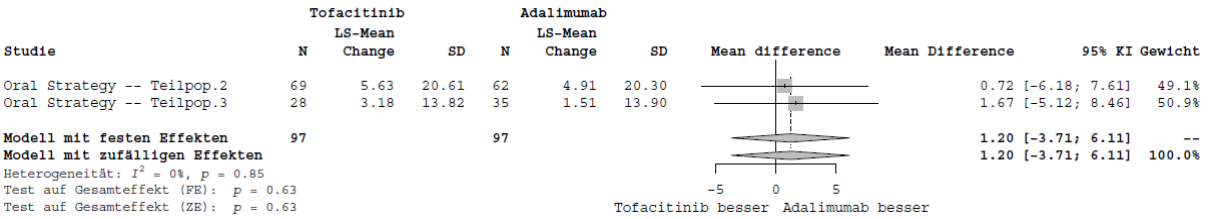


Abbildung 568: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

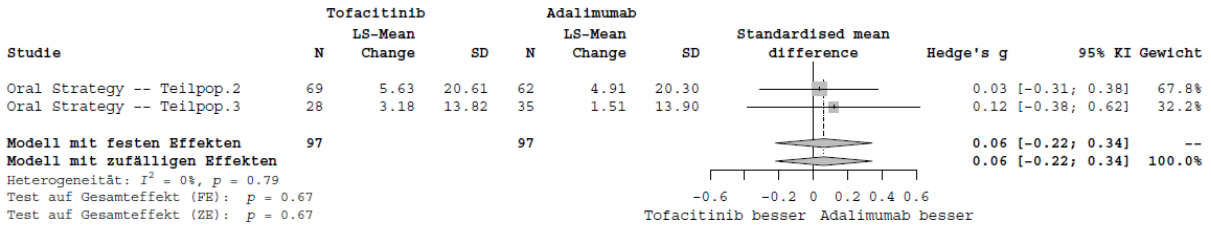


Abbildung 569: Forest-Plot zur Morbidität („WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Studienpopulation der Studie ORAL STRATEGY – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da der Endpunkt „WPAI“ nur in der Studie ORAL STRATEGY erhoben wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.16 Endpunkt „MOS Schlafscore“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der MOS-Schlafscore ist ein Instrument zur Erfassung von Schlafproblemen. Der Score besteht aus sieben Subskalen und einem Summenscore, der die Schlafprobleme quantifiziert. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des Summenscores dargestellt. Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu Beginn jeden Visits ausgefüllt. Der MOS-Schlafscore hat einen Wertebereich von 0 bis 100; je höher der Wert, desto größer die Schlafprobleme. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein Score sich nach 12 Monaten Studiendauer um mindestens 6 Punkte verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘g berichtet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit des Ergebnisses darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der MOS-Schlafscore wurde in der Studie ORAL STRATEGY nicht erhoben und kann nachfolgend daher nicht dargestellt werden.

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	nicht erhoben					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene (ORAL STANDARD) wurde das Verzerrungpotenzial als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber (in diesem Fall der Patient) keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten des *Full Analysis Set* (FAS) berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für die Studie ORAL STANDARD als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „MOS Schlafscore“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	67/191 (35,1)	80/196 (40,8)	0,86 [0,67–1,11], p = 0,247 0,78 [0,52–1,18], p = 0,245 -5,74% [-15,39%–3,91%], p = 0,244
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	66/145 (45,5)	78/157 (49,7)	0,92 [0,72–1,16], p = 0,470 0,85 [0,54–1,33], p = 0,469 -4,16% [-15,43%–7,10%], p = 0,469
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	84/191 (44,0)	95/196 (48,5)	0,91 [0,73–1,13], p = 0,377 0,83 [0,56–1,25], p = 0,376 -4,49% [-14,42%–5,43%], p = 0,375
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	66/198 (33,3)	78/199 (39,2)	0,85 [0,65–1,11], p = 0,226 0,78 [0,51–1,17], p = 0,225 -5,86% [-15,30%–3,58%], p = 0,224
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	66/198 (33,3)	78/199 (39,2)	0,85 [0,65–1,11], p = 0,226 0,78 [0,51–1,17], p = 0,225 -5,86% [-15,30%–3,58%], p = 0,224
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	92/198 (46,5)	99/199 (49,8)	0,93 [0,76–1,15], p = 0,513 0,88 [0,59–1,30], p = 0,513 -3,28% [-13,11%–6,54%], p = 0,512
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	90/198 (45,5)	97/199 (48,7)	0,93 [0,76–1,15], p = 0,512 0,88 [0,59–1,30], p = 0,512 -3,29% [-13,10%–6,53%], p = 0,511
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In der Studie ORAL STANDARD zeigte sich nach 12 Monaten auf der Ebene der Gesamtpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied in der Beurteilung des Schlafes (Verbesserung ≥ 6 Punkte) zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX, welches sich auf Basis der Sensitivitätsanalysen bestätigte.

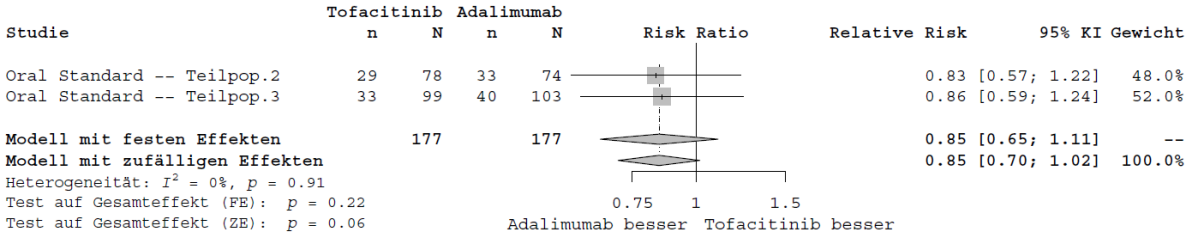


Abbildung 570: Forest-Plot zur Morbidität („MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

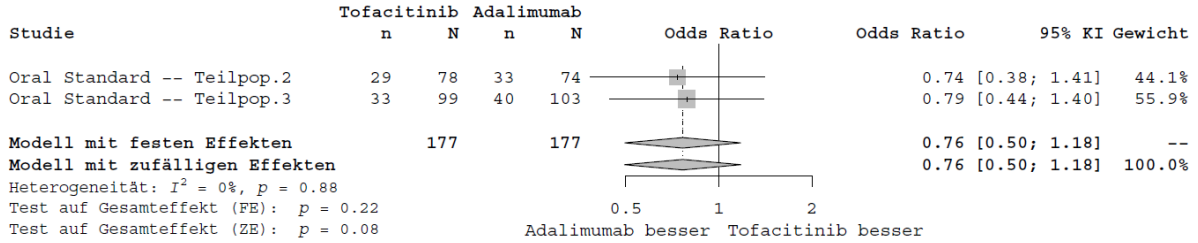


Abbildung 571: Forest-Plot zur Morbidität („MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

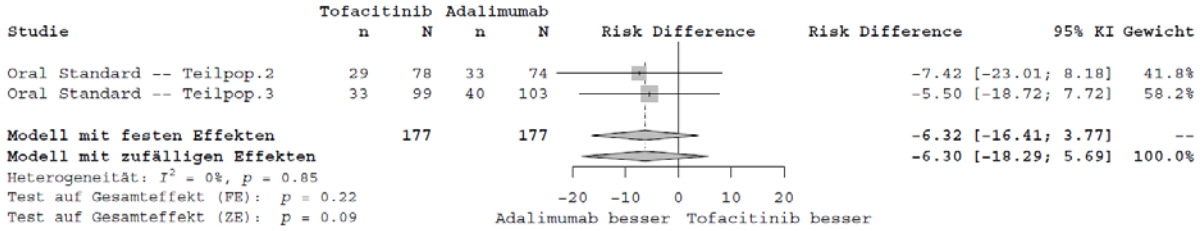


Abbildung 572: Forest-Plot zur Morbidität („MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Studienpopulation der Studie ORAL STANDARD – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges’g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Morbidität							
MOS-Schlafscore nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	196 198	42,0±20,66 41,0±19,72	145 157	34,8±18,72 35,8±20,25	-6,4±17,99 -5,1±15,47	-1,45 [-4,58;1,69] p = 0,366	-0,10 [-0,32;0,13] p = 0,395
ORAL STRATEGY	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*).

Auch bei Betrachtung der mittleren Veränderung zwischen Monat 12 und Studienbeginn ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

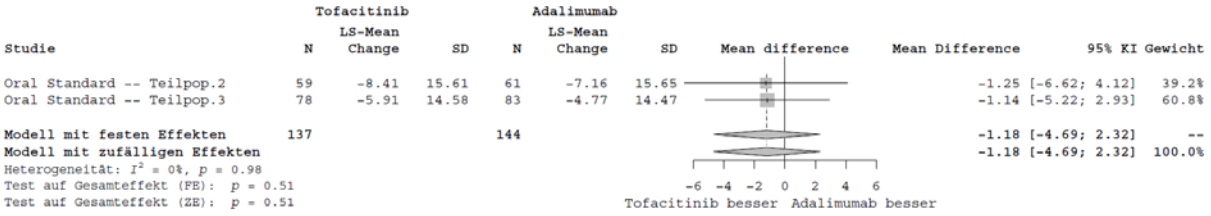


Abbildung 573: Forest-Plot zur Morbidität („MOS-Schlafscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

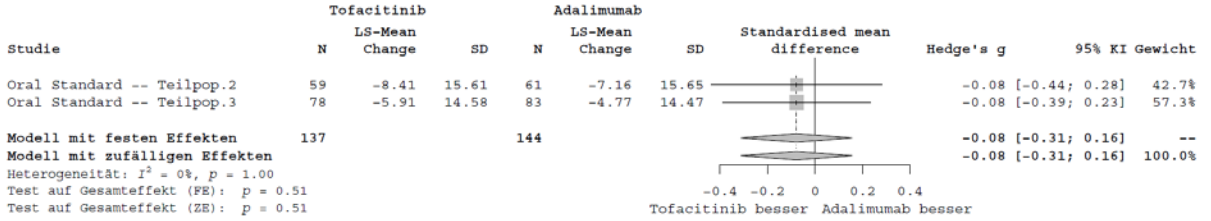


Abbildung 574: Forest-Plot zur Morbidität („MOS-Schlafscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Studienpopulation der Studie ORAL STANDARD – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da der Endpunkt „MOS-Schlafscore“ nur in der Studie ORAL STANDARD erhoben wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.17 Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der EQ-5D VAS wurde in der Studie ORAL STANDARD nicht erhoben.
ORAL STRATEGY	Der validierte *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D) Fragebogen ist ein sogenanntes *Patient Reported Outcome* (PRO)-Instrument zur krankheitsunabhängigen Beurteilung der Lebensqualität von Patienten, Er besteht aus fünf Domänen, deren Bewertung in einem *Utility Score* zusammengeführt werden können. • Mobilität • Selbstpflege • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerzen, körperliche Beschwerden • Angst, Niedergeschlagenheit Die Fragebögen wurden von den Patienten zu Baseline, Monat 3, 6, 9 und 12 ausgefüllt. Die Bewertung erfolgt dabei über eine 100 Punkte umfassende visuelle Analogskala (VAS). Es wurde die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	nicht erhoben					
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ORAL STRATEGY jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**	**Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
Morbidität							
EQ-5D VAS nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	376 382	48,1±21,13 45,8±22,73	311 314	72,6±18,54 71,7±20,32	24,6±25,49 25,3±26,01	0,73 [-2,21;3,67] p = 0,630	0,04 [-0,12;0,20] p = 0,630
Meta-Analyse							nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*).

Bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Monat 12 im Vergleich zu Studienbeginn zeigte sich innerhalb der Studie ORAL STRATEGY für die visuelle Analogskala des EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumumab+MTX.

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

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da der Endpunkt „EQ-5D VAS“ nur in der Studie ORAL STRATEGY erhoben wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts „SF-36“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der SF-36 ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Items aus insgesamt acht verschiedenen Domänen, die auch als körperlicher und psychischer Komponentenscore zusammengefasst werden können: <u>Domänen</u> • Vitalität • Körperliche Funktion • Körperliche Schmerzen • Allgemeine Gesundheit • Körperliche Rollenfunktion • Emotionale Rollenfunktion • Psychisches Wohlbefinden • Soziale Funktion <u>Komponentenscores</u> • Körperlicher Komponentenscore • Psychischer Komponentenscore Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu Beginn jeder Visite ausgefüllt. Die einzelnen Domänen und Komponentenscores haben jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100; je höher der Wert, desto besser die Lebensqualität. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt mit dem Schwellenwert ≥ 5 Punkte für die Komponentenscores sowie die Domänen. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit der Ergebnisse darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

Studie	Operationalisierung
ORAL STRATEGY	Der SF-36 ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Items aus insgesamt acht verschiedenen Domänen, die auch als körperlicher und psychischer Komponentenscore zusammengefasst werden können: <u>Domänen</u> • Vitalität • Körperliche Funktion • Körperliche Schmerzen • Allgemeine Gesundheit • Körperliche Rollenfunktion • Emotionale Rollenfunktion • Psychisches Wohlbefinden • Soziale Funktion <u>Komponentenscores</u> • Körperlicher Komponentenscore • Psychischer Komponentenscore Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu jeder Visite ausgefüllt. Die einzelnen Domänen und Komponentenscores haben jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100; je höher der Wert, desto besser die Lebensqualität. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt mit dem Schwellenwert ≥ 5 Punkte für die Komponentenscores sowie die Domänen. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Zusätzlich werden die in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Sensitivitätsanalysen gezeigt, um die Robustheit der Ergebnisse darzulegen. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

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

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

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Komponentenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	99/193 (51,3)	102/197 (51,8)	0,99 [0,82–1,20], p = 0,924 0,98 [0,66–1,46], p = 0,924 -0,48% [-10,40%–9,44%], p = 0,924
ORAL STRATEGY	223/376 (59,3)	215/386 (55,7)	1,06 [0,94–1,20], p = 0,314 1,16 [0,87–1,55], p = 0,314 3,61% [-3,41%–10,62%], p = 0,313
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,04 [0,94–1,15], p = 0,447 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	97/147 (66,0)	97/156 (62,2)	1,06 [0,90–1,26], p = 0,490 1,18 [0,74–1,89], p = 0,490 3,81% [-6,99%–14,60%], p = 0,490
ORAL STRATEGY	217/309 (70,2)	207/313 (66,1)	1,06 [0,95–1,18], p = 0,274 1,21 [0,86–1,69], p = 0,274 4,09% [-3,22%–11,41%], p = 0,273
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,06 [0,97–1,16], p = 0,196 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	118/193 (61,1)	113/197 (57,4)	1,07 [0,90–1,26], p = 0,448 1,17 [0,78–1,75], p = 0,448 3,78% [-5,97%–13,53%], p = 0,447
ORAL STRATEGY	253/365 (69,3)	240/371 (64,7)	1,07 [0,97–1,19], p = 0,183 1,23 [0,91–1,68], p = 0,183 4,63% [-2,16%–11,41%], p = 0,182
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,07 [0,98–1,17], p = 0,128 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	97/198 (49,0)	97/199 (48,7)	1,01 [0,82–1,23], p = 0,961 1,01 [0,68–1,50], p = 0,961 0,25% [-9,59%–10,08%], p = 0,961
ORAL STRATEGY	217/376 (57,7)	207/386 (53,6)	1,08 [0,95–1,22], p = 0,257 1,18 [0,89–1,57], p = 0,257 4,09% [-2,96%–11,13%], p = 0,256
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,05 [0,95–1,17], p = 0,344 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	97/198 (49,0)	97/199 (48,7)	1,01 [0,82–1,23], p = 0,961 1,01 [0,68–1,50], p = 0,961 0,25% [-9,59%–10,08%], p = 0,961
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	129/198 (65,2)	124/199 (62,3)	1,05 [0,90–1,21], p = 0,556 1,13 [0,75–1,70], p = 0,556 2,84% [-6,61%–12,29%], p = 0,556
ORAL STRATEGY	261/376 (69,4)	255/386 (66,1)	1,05 [0,95–1,16], p = 0,322 1,17 [0,86–1,58], p = 0,323 3,35% [-3,28%–9,99%], p = 0,322
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,05 [0,97–1,14], p = 0,252 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	129/198 (65,2)	124/199 (62,3)	1,05 [0,90–1,21], p = 0,556 1,13 [0,75–1,70], p = 0,556 2,84% [-6,61%–12,29%], p = 0,556
ORAL STRATEGY	261/376 (69,4)	255/386 (66,1)	1,05 [0,95–1,16], p = 0,322 1,17 [0,86–1,58], p = 0,323 3,35% [-3,28%–9,99%], p = 0,322
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,05 [0,97–1,14], p = 0,252 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich des körperlichen Komponentenscores zeigte sich eine vergleichbare Responderrate zwischen den beiden Behandlungsarmen (51,3 % vs. 51,8 %) in der Studie ORAL STANDARD. Die Responderrate in der Studie ORAL STRATEGY lag mit 59,3 % unter Tofacitinib+MTX höher als in der Vergleichsgruppe. Das Ergebnis beider Studien war nicht statistisch signifikant.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen das Ergebnis der Primäranalyse.

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

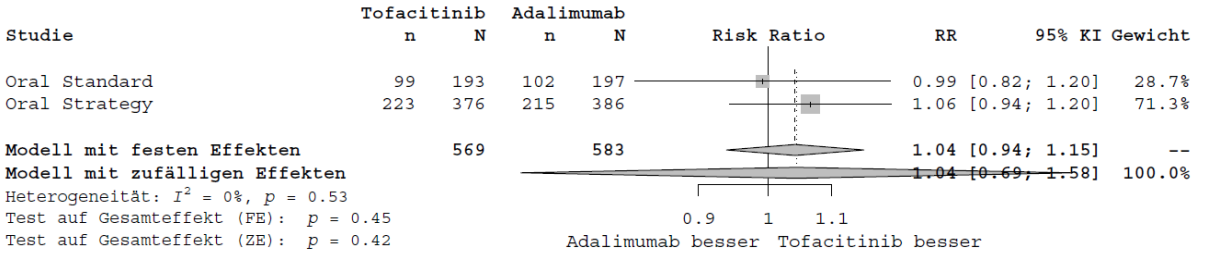


Abbildung 575: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

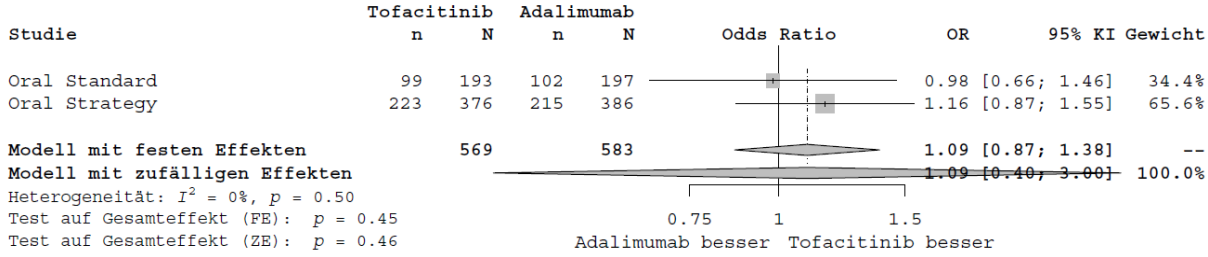


Abbildung 576: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

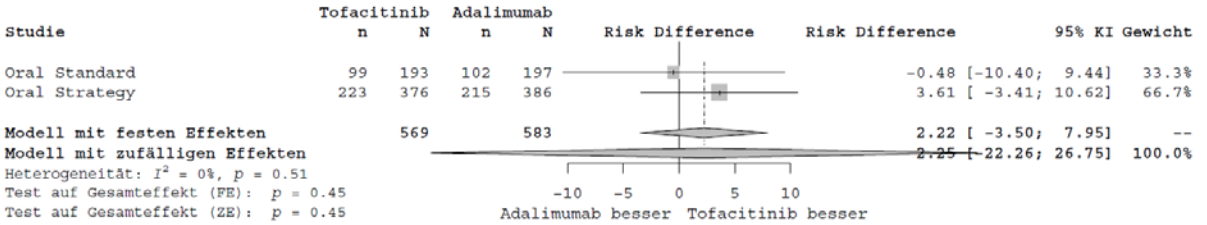


Abbildung 577: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum SF-36 „Körperlicher Komponentenscore“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 581 bis Abbildung 595).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

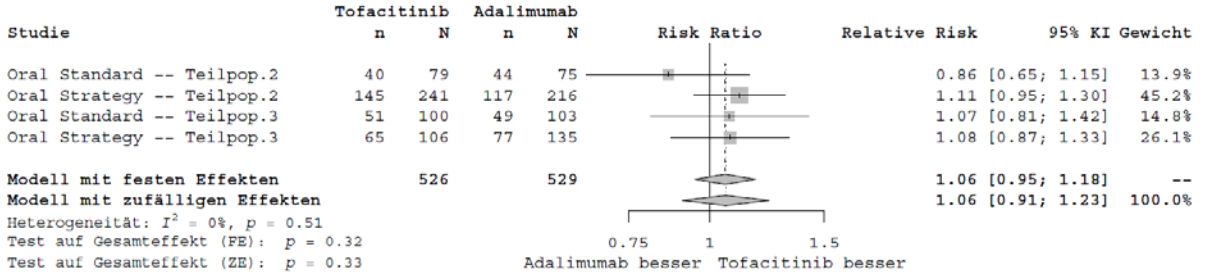


Abbildung 578: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

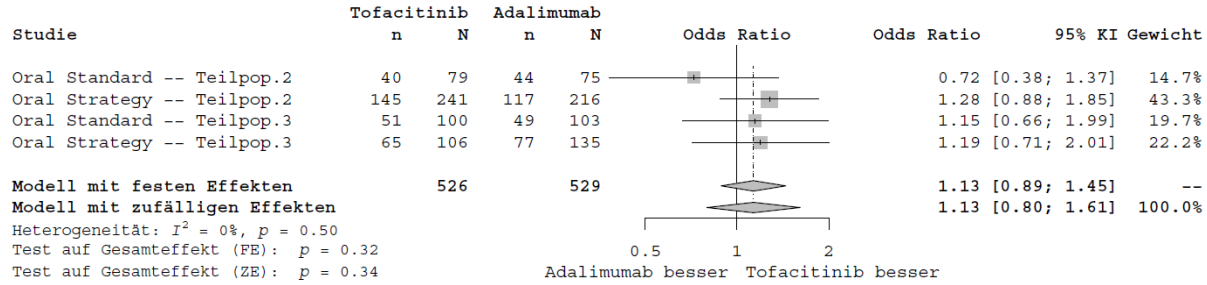


Abbildung 579: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

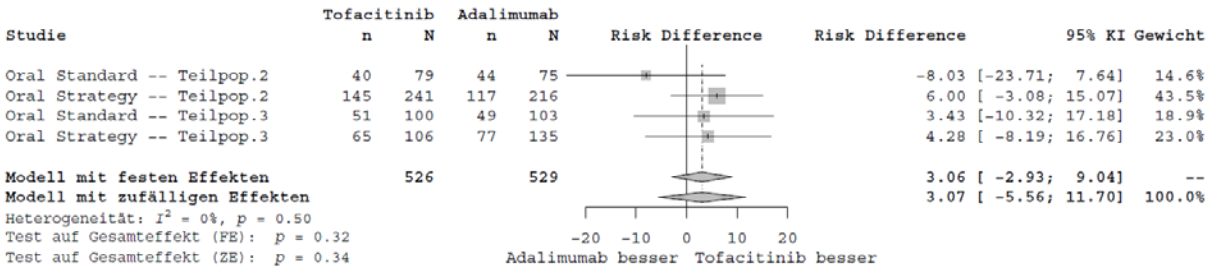


Abbildung 580: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

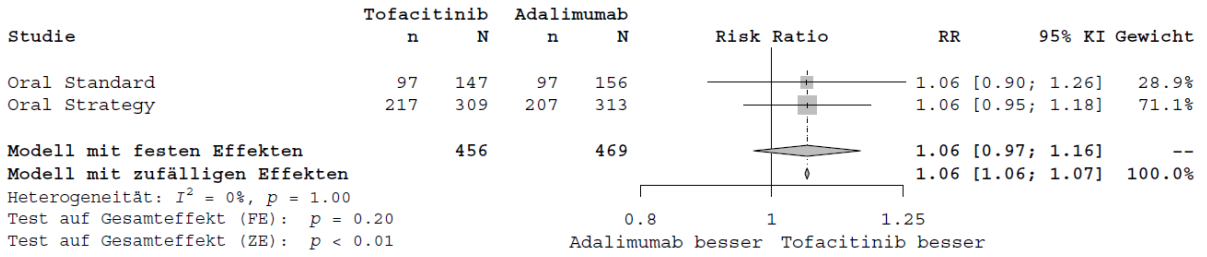


Abbildung 581: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

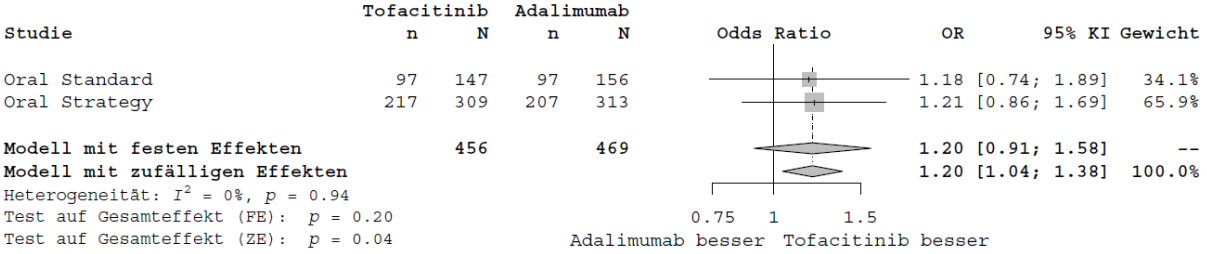


Abbildung 582: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

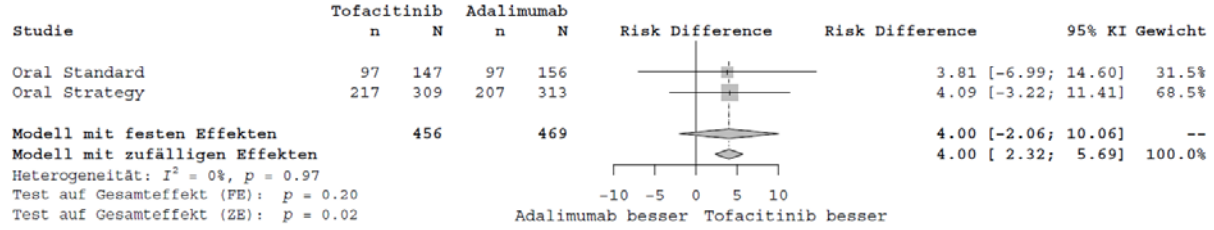


Abbildung 583: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

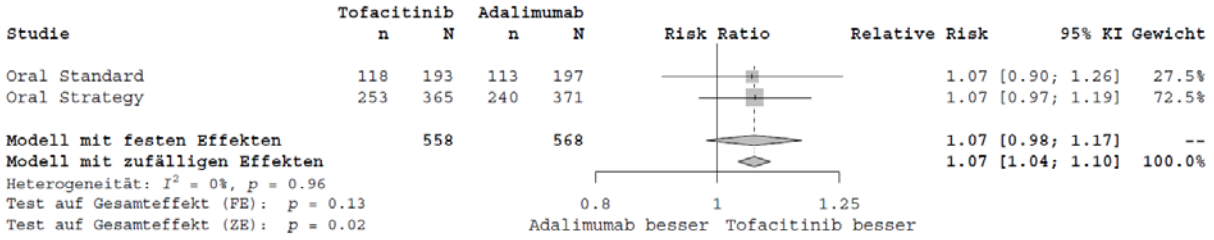


Abbildung 584: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

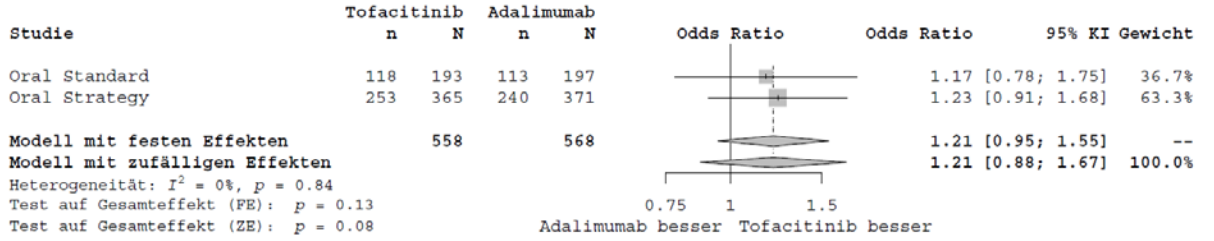


Abbildung 585: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

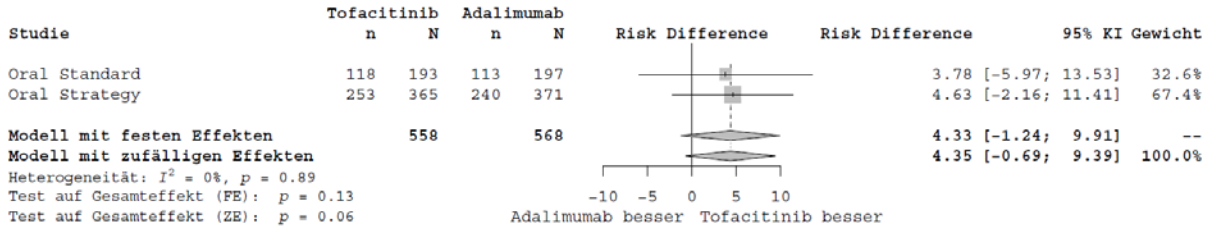


Abbildung 586: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

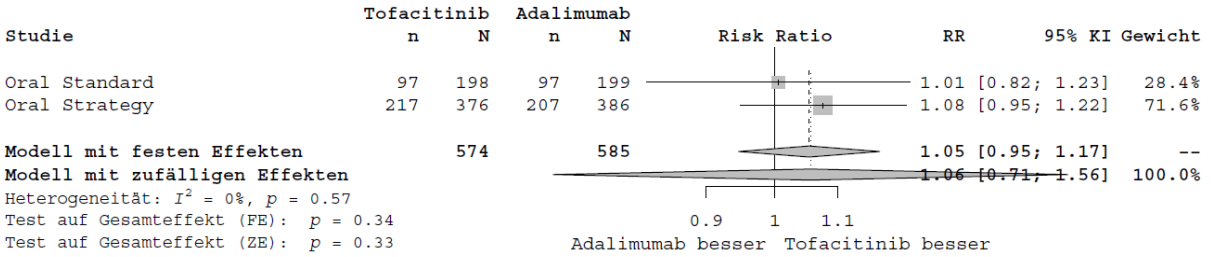


Abbildung 587: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

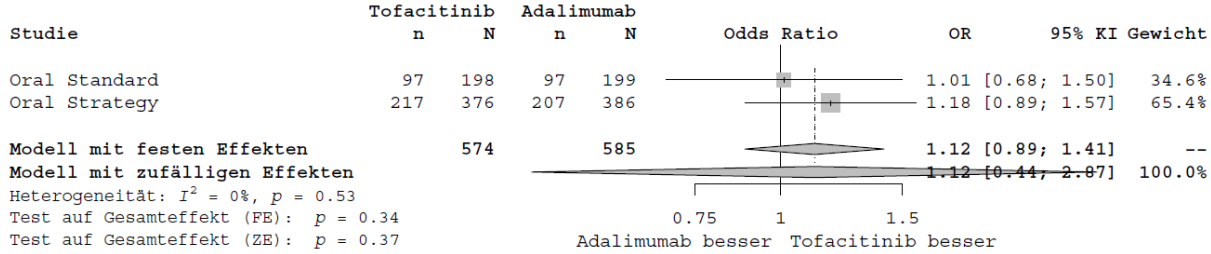


Abbildung 588: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

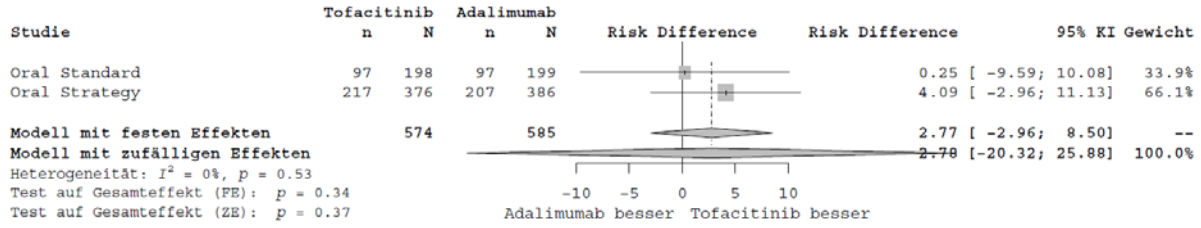


Abbildung 589: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

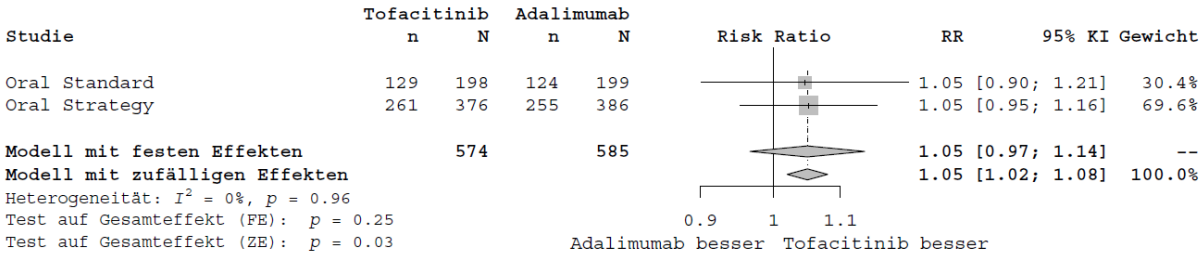


Abbildung 590: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

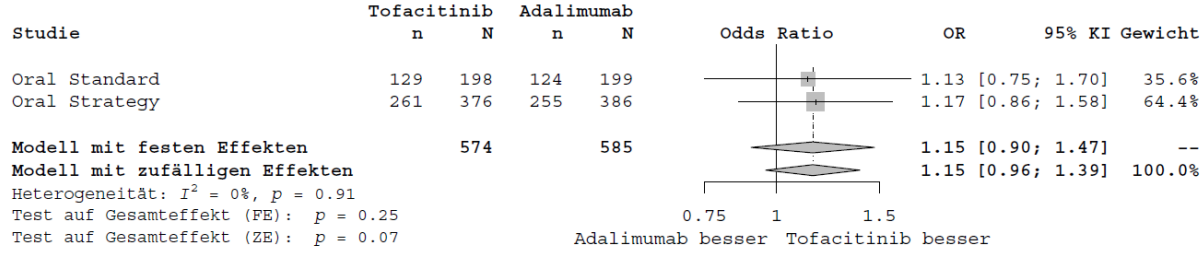


Abbildung 591: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

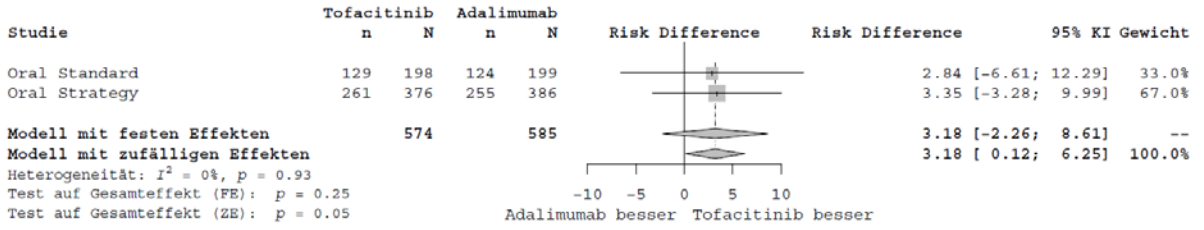


Abbildung 592: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

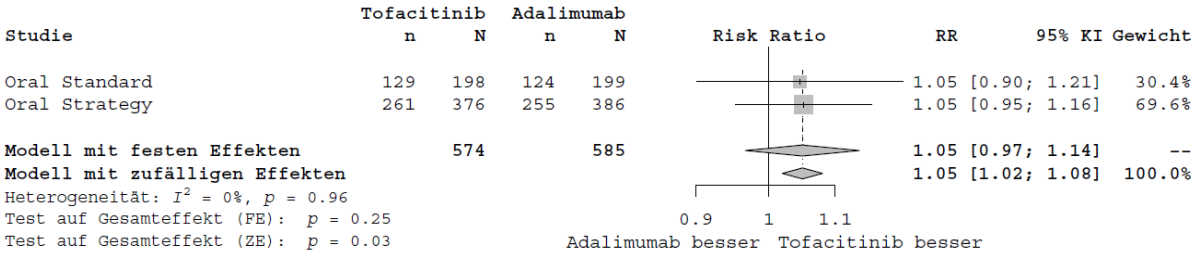


Abbildung 593: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

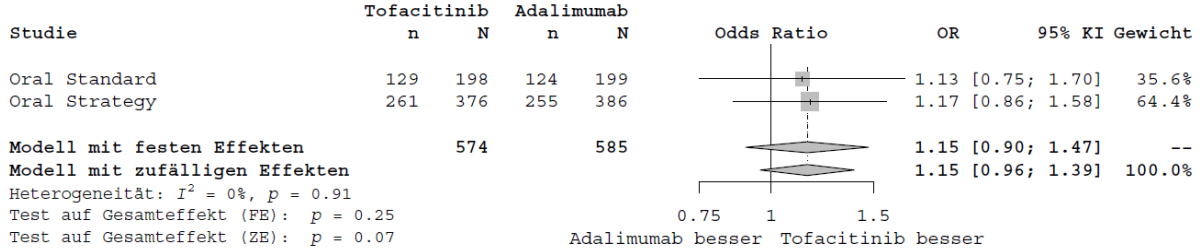


Abbildung 594: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

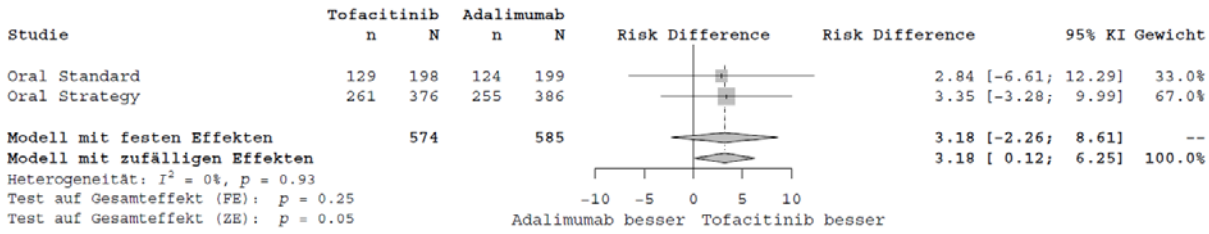


Abbildung 595: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Komponentenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	66/193 (34,2)	68/197 (34,5)	0,99 [0,75–1,30], p = 0,947 0,99 [0,65–1,50], p = 0,947 -0,32% [-9,75%–9,11%], p = 0,947
ORAL STRATEGY	169/376 (45,0)	154/386 (39,9)	1,13 [0,95–1,33], p = 0,159 1,23 [0,92–1,64], p = 0,159 5,05% [-1,96%–12,06%], p = 0,158
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,08 [0,94–1,25], p = 0,261 I^2 = 0%
Sensitivitätsanalyse Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	66/147 (44,9)	68/156 (43,6)	1,03 [0,80–1,33], p = 0,819 1,05 [0,67–1,66], p = 0,819 1,31% [-9,88%–12,50%], p = 0,819
ORAL STRATEGY	166/309 (53,7)	148/313 (47,3)	1,14 [0,97–1,33], p = 0,109 1,29 [0,94–1,77], p = 0,109 6,44% [-1,40%–14,28%], p = 0,108
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,10 [0,97–1,26], p = 0,148 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	81/193 (42,0)	77/197 (39,1)	1,07 [0,84–1,37], p = 0,562 1,13 [0,75–1,69], p = 0,562 2,88% [-6,86%–12,62%], p = 0,562
ORAL STRATEGY	191/365 (52,3)	170/371 (45,8)	1,14 [0,99–1,32], p = 0,078 1,30 [0,97–1,73], p = 0,078 6,51% [-0,70%–13,72%], p = 0,077
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,12 [0,99–1,27], p = 0,077 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 1			
ORAL STANDARD	66/198 (33,3)	68/199 (34,2)	0,98 [0,74–1,29], p = 0,860 0,96 [0,64–1,46], p = 0,860 -0,84% [-10,14%–8,47%], p = 0,860
ORAL STRATEGY	166/376 (44,2)	148/386 (38,3)	1,15 [0,97–1,36], p = 0,104 1,27 [0,95–1,70], p = 0,104 5,81% [-1,17%–12,79%], p = 0,103
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,10 [0,95–1,27], p = 0,216 I^2 = 1 %
Sensitivitätsanalyse Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – „reine“ NRI-Imputation 2			
ORAL STANDARD	66/198 (33,3)	68/199 (34,2)	0,98 [0,74–1,29], p = 0,860 0,96 [0,64–1,46], p = 0,860 -0,84% [-10,14%–8,47%], p = 0,860
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – „ZVT“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	88/198 (44,4)	87/199 (43,7)	1,02 [0,81–1,27], p = 0,884 1,03 [0,69–1,53], p = 0,884 0,73% [-9,04%–10,49%], p = 0,884
ORAL STRATEGY	198/376 (52,7)	183/386 (47,4)	1,11 [0,96–1,28], p = 0,148 1,23 [0,93–1,64], p = 0,148 5,25% [-1,84%–12,34%], p = 0,147
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,08 [0,96–1,22], p = 0,207 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – „Worst-case“ Imputationsverfahren			
ORAL STANDARD	88/198 (44,4)	87/199 (43,7)	1,02 [0,81–1,27], p = 0,884 1,03 [0,69–1,53], p = 0,884 0,73% [-9,04%–10,49%], p = 0,884
ORAL STRATEGY	198/376 (52,7)	183/386 (47,4)	1,11 [0,96–1,28], p = 0,148 1,23 [0,93–1,64], p = 0,148 5,25% [-1,84%–12,34%], p = 0,147
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,08 [0,96–1,22], p = 0,207 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich des psychischen Komponentenscores zeigte sich eine vergleichbare Responderrate zwischen den beiden Behandlungsarmen (34,2 % vs. 34,5 %) in der Studie ORAL STANDARD. Die Responderrate in der Studie ORAL STRATEGY lag mit 45,0 % unter Tofacitinib+MTX höher als in der Vergleichsgruppe (39,9 %). Das Ergebnis beider Studien war nicht statistisch signifikant.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen das Ergebnis der Primäranalyse.

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

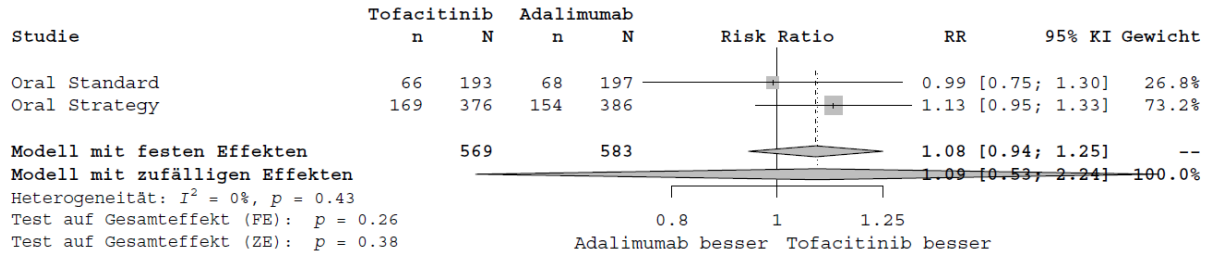


Abbildung 596: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

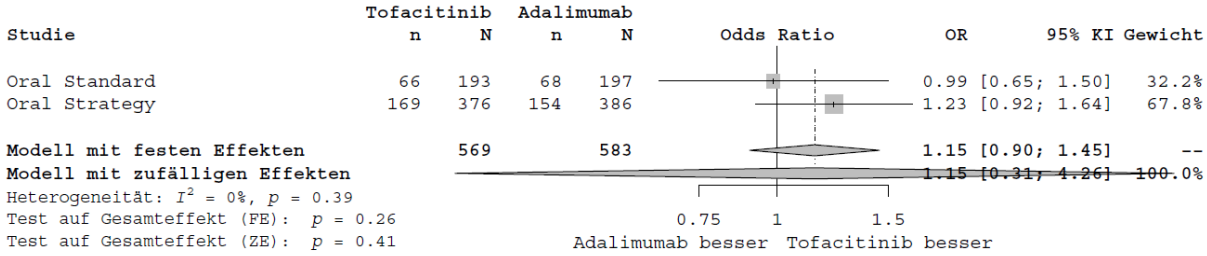


Abbildung 597: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

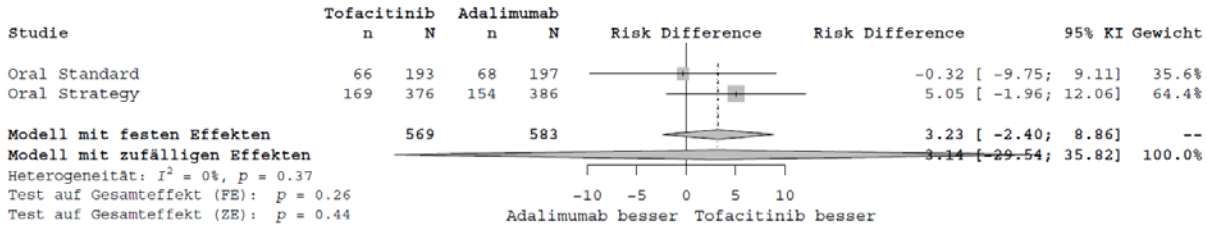


Abbildung 598: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum SF-36 „Psychischer Komponentenscore“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 602 bis Abbildung 616).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

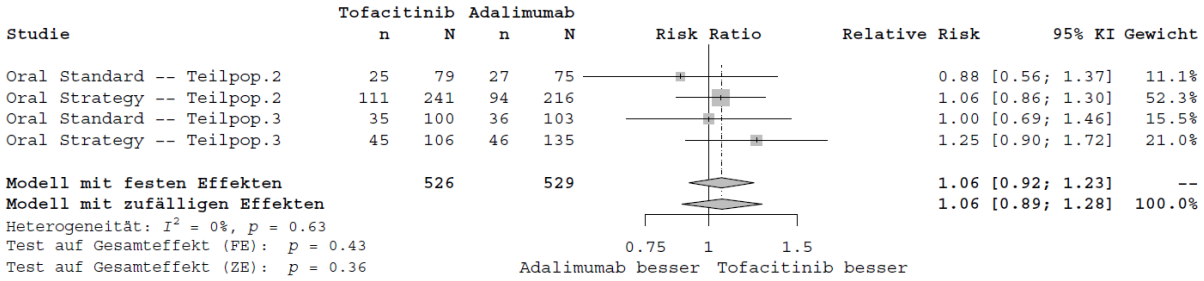


Abbildung 599: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

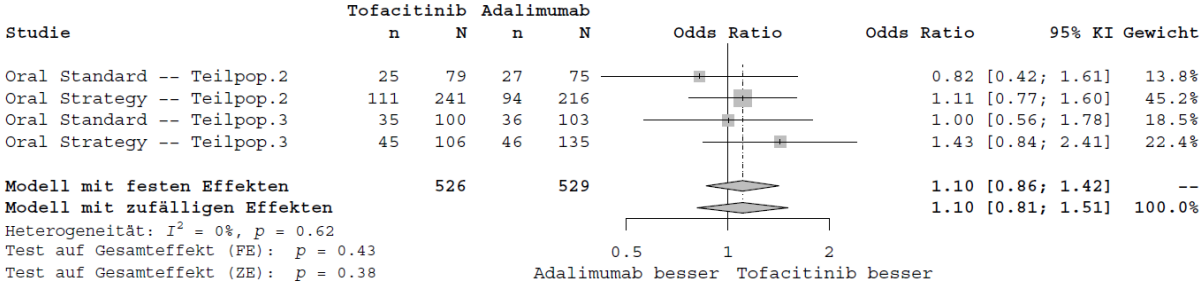


Abbildung 600: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

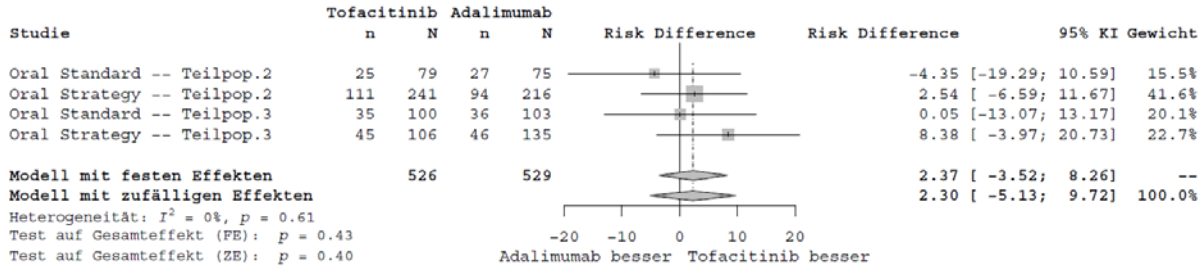


Abbildung 601: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

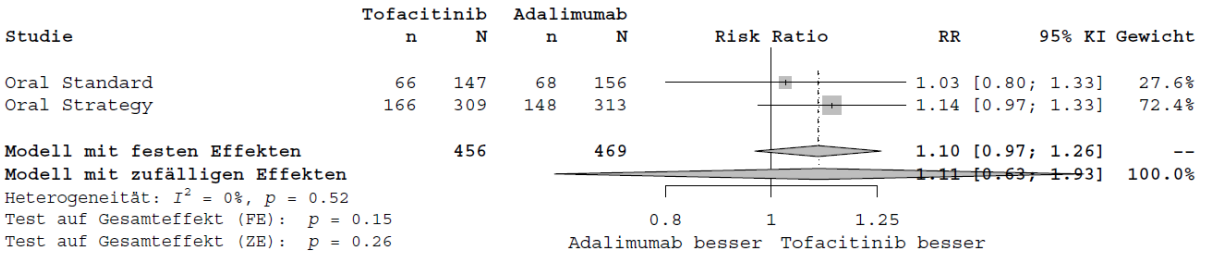


Abbildung 602: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

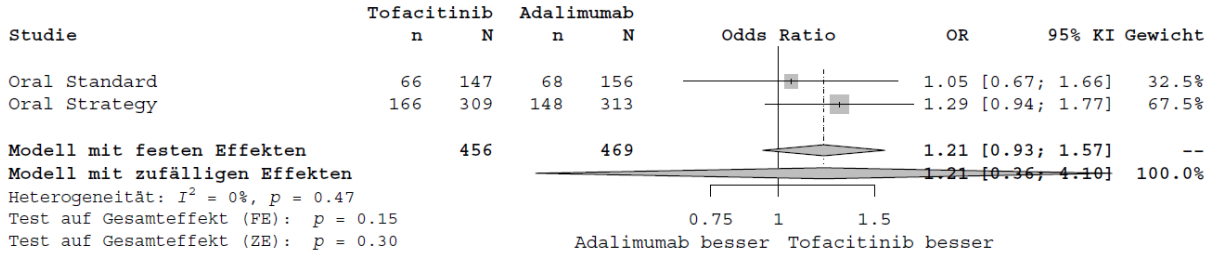


Abbildung 603: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

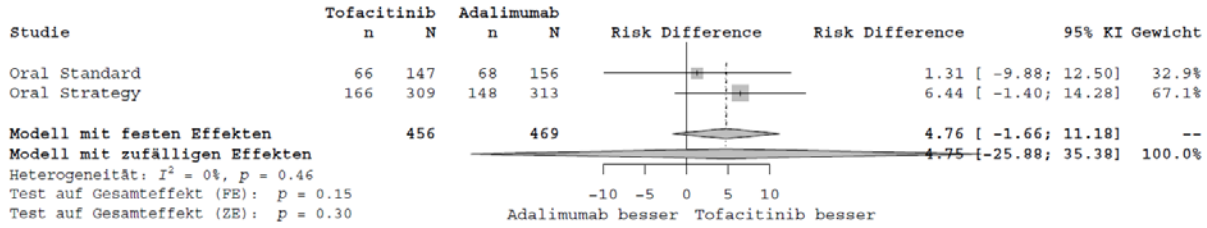


Abbildung 604: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

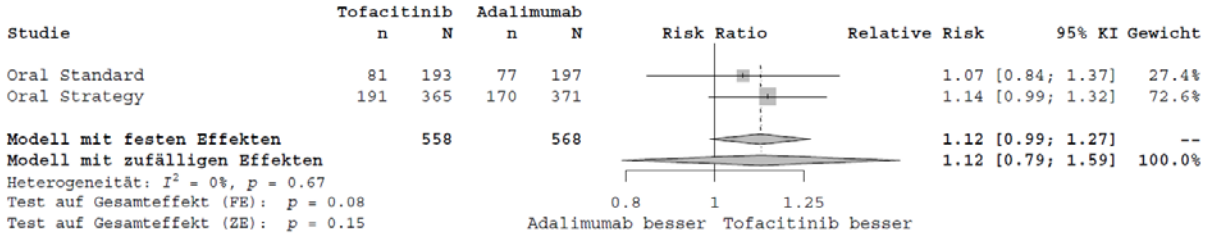


Abbildung 605: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

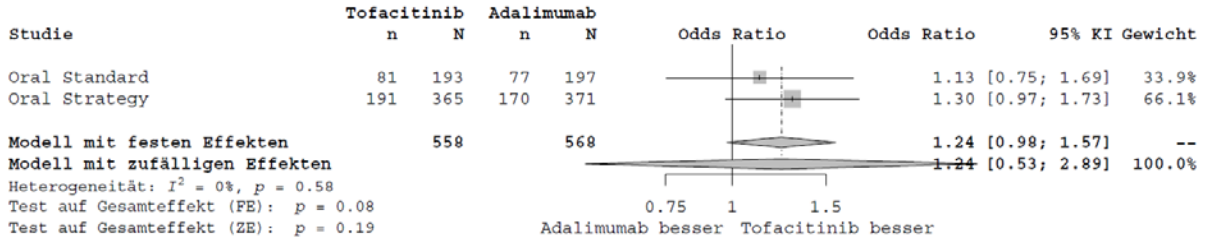


Abbildung 606: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

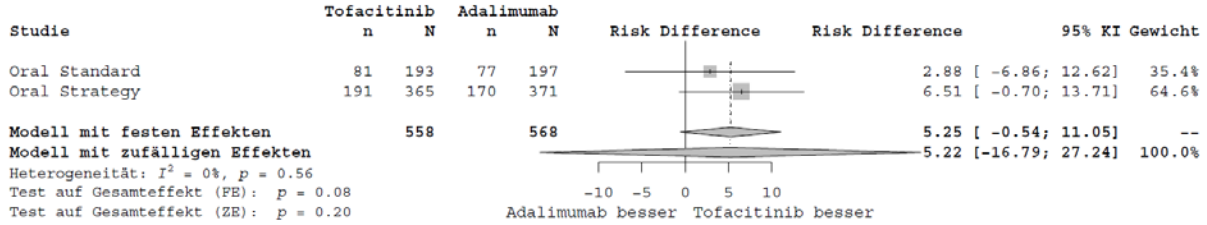


Abbildung 607: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

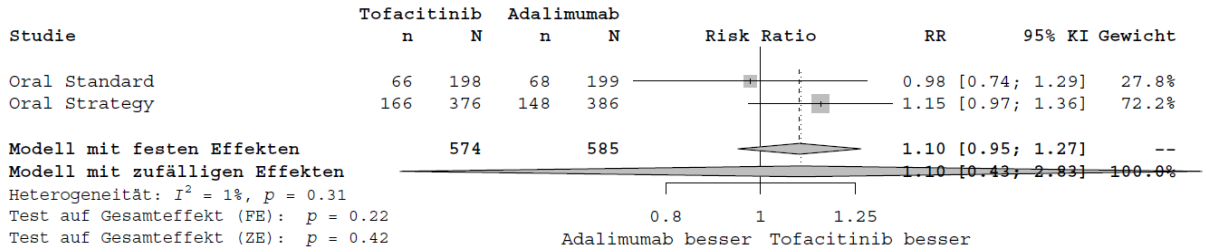


Abbildung 608: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

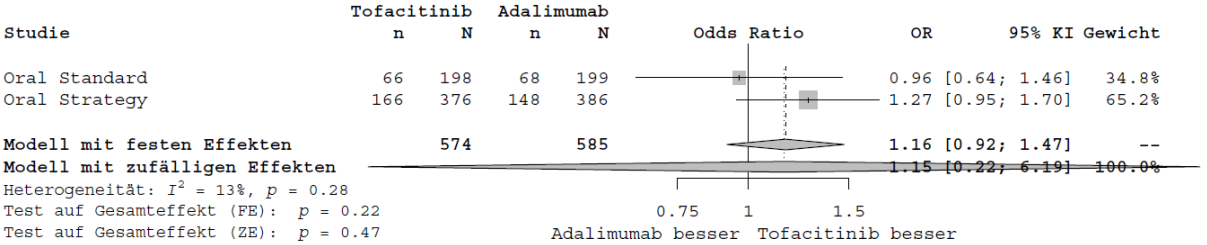


Abbildung 609: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

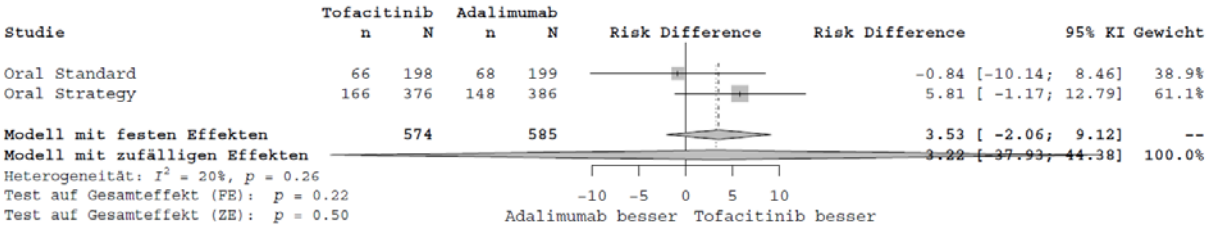


Abbildung 610: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „reine“ NRI-Imputation 1)

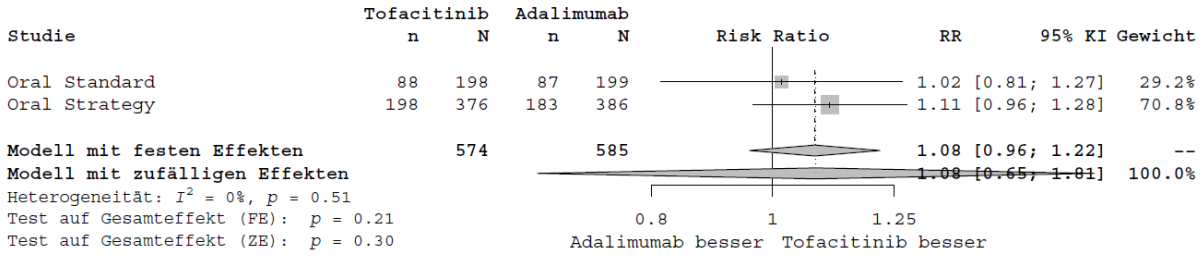


Abbildung 611: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

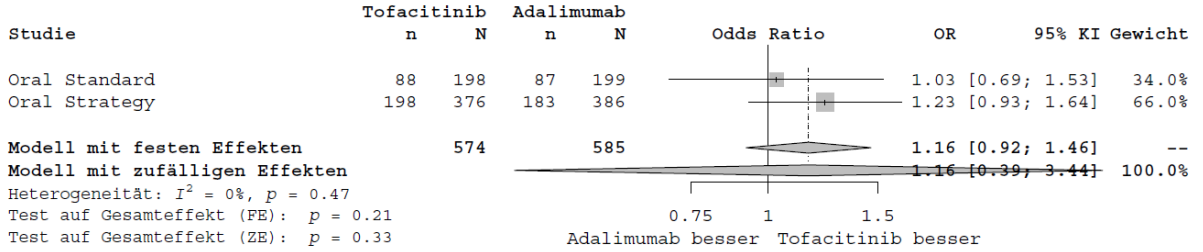


Abbildung 612: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

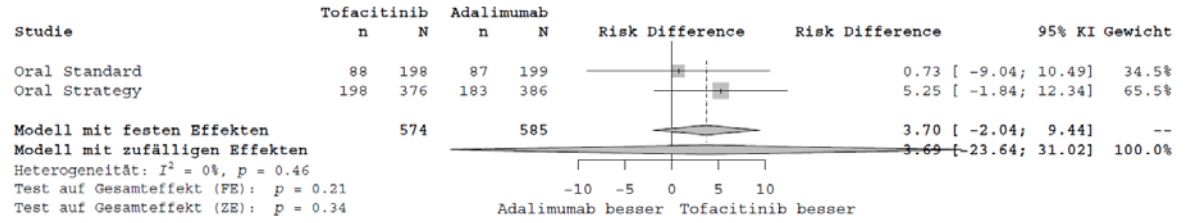


Abbildung 613: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „ZVT“ Imputationsverfahren)

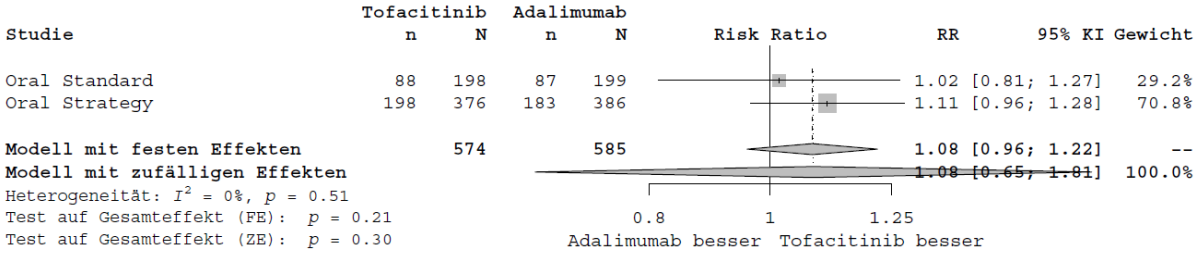


Abbildung 614: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

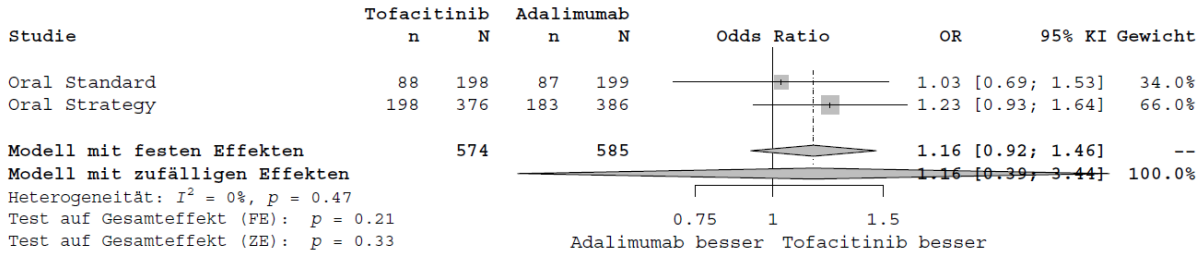


Abbildung 615: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

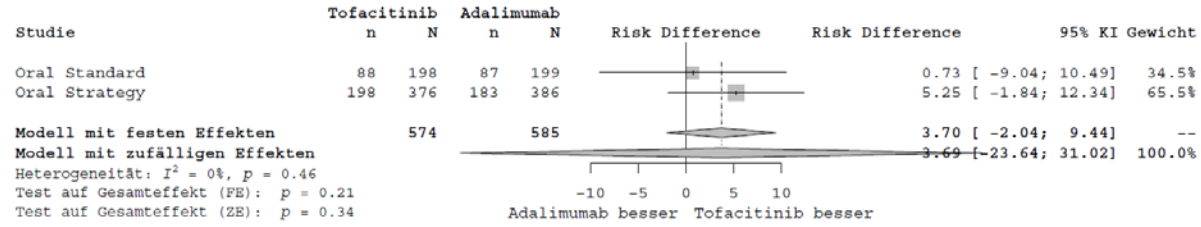


Abbildung 616: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – „Worst-case“ Imputationsverfahren)

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	88/193 (45,6)	89/197 (45,2)	1,01 [0,81–1,25], p = 0,934 1,02 [0,68–1,52], p = 0,934 0,42% [-9,46%–10,30%], p = 0,940
ORAL STRATEGY	198/376 (52,7)	197/386 (51,0)	1,03 [0,90–1,18], p = 0,654 1,07 [0,80–1,42], p = 0,654 1,62% [-5,47%–8,72%], p = 0,654
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,91–1,15], p = 0,679 I^2 = 0 %
Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	91/193 (47,2)	99/197 (50,3)	0,94 [0,77–1,15], p = 0,540 0,88 [0,59–1,31], p = 0,540 -3,10% [-13,02%–6,81%], p = 0,540
ORAL STRATEGY	205/376 (54,5)	198/386 (51,3)	1,06 [0,93–1,22], p = 0,373 1,14 [0,86–1,51], p = 0,373 3,23% [-3,86%–10,31%], p = 0,372
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,91–1,14], p = 0,713 I^2 = 0 %
Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	91/193 (47,2)	103/197 (52,3)	0,90 [0,74–1,10], p = 0,312 0,81 [0,55–1,21], p = 0,311 -5,13% [-15,05%–4,78%], p = 0,310
ORAL STRATEGY	222/376 (59,0)	215/386 (55,7)	1,06 [0,94–1,20], p = 0,351 1,15 [0,86–1,53], p = 0,351 3,34% [-3,68%–10,36%], p = 0,351
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,91–1,12], p = 0,872 I^2 = 45 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	77/193 (39,9)	78/197 (39,6)	1,01 [0,79–1,29], p = 0,951 1,01 [0,68–1,52], p = 0,951 0,30% [-9,41%–10,02%], p = 0,951
ORAL STRATEGY	173/376 (46,0)	151/386 (39,1)	1,18 [1,00–1,39], p = 0,055 1,33 [0,99–1,77], p = 0,055 6,89% [-0,11%–13,90%], p = 0,054
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,12 [0,98–1,28], p = 0,109 I^2 = 5 %
Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	79/193 (40,9)	80/197 (40,6)	1,01 [0,79–1,28], p = 0,948 1,01 [0,68–1,52], p = 0,948 0,32% [-9,43%–10,08%], p = 0,948
ORAL STRATEGY	189/376 (50,3)	179/386 (46,4)	1,08 [0,94–1,26], p = 0,283 1,17 [0,88–1,55], p = 0,282 3,89% [-3,20%–10,98%], p = 0,282
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,06 [0,94–1,20], p = 0,359 I^2 = 0 %
Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	72/193 (37,3)	70/197 (35,5)	1,05 [0,81–1,36], p = 0,716 1,08 [0,71–1,63], p = 0,716 1,77% [-7,78%–11,32%], p = 0,716
ORAL STRATEGY	166/376 (44,2)	169/386 (43,8)	1,01 [0,86–1,18], p = 0,919 1,01 [0,76–1,35], p = 0,919 0,37% [-6,68%–7,42%], p = 0,919
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,89–1,17], p = 0,771 I^2 = 0 %
Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	75/193 (38,9)	77/197 (39,1)	0,99 [0,78–1,27], p = 0,964 0,99 [0,66–1,49], p = 0,964 -0,23% [-9,91%–9,45%], p = 0,964
ORAL STRATEGY	177/376 (47,1)	173/386 (44,8)	1,05 [0,90–1,23], p = 0,532 1,10 [0,82–1,46], p = 0,532 2,26% [-4,82%–9,33%], p = 0,532
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,03 [0,91–1,18], p = 0,627 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	93/193 (48,2)	98/197 (49,8)	0,97 [0,79–1,19], p = 0,758 0,94 [0,63–1,40], p = 0,758 -1,56% [-11,48%–8,36%], p = 0,758
ORAL STRATEGY	217/376 (57,7)	207/386 (53,6)	1,08 [0,95–1,22], p = 0,257 1,18 [0,89–1,57], p = 0,257 4,09% [-2,96%–11,13%], p = 0,256
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,04 [0,94–1,16], p = 0,459 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In den Einzeldimensionen „Vitalität, Körperliche Funktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden und Soziale Funktion“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dabei waren die Responderraten – mit Ausnahme der Einzeldimension „Allgemeine Gesundheit“ in der Studie ORAL STRATEGY – weitestgehend vergleichbar. Diese war mit 46,0 % unter Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (39,1 %) höher und erreichte nur knapp die Singifikanzschwelle nicht (p = 0,055 für das RR).

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

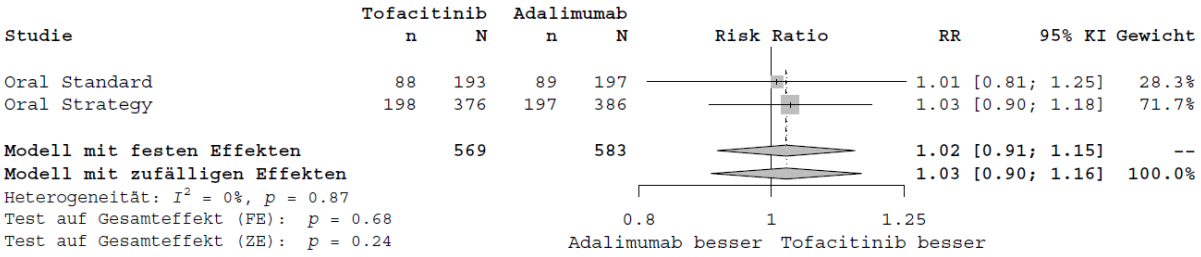


Abbildung 617: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

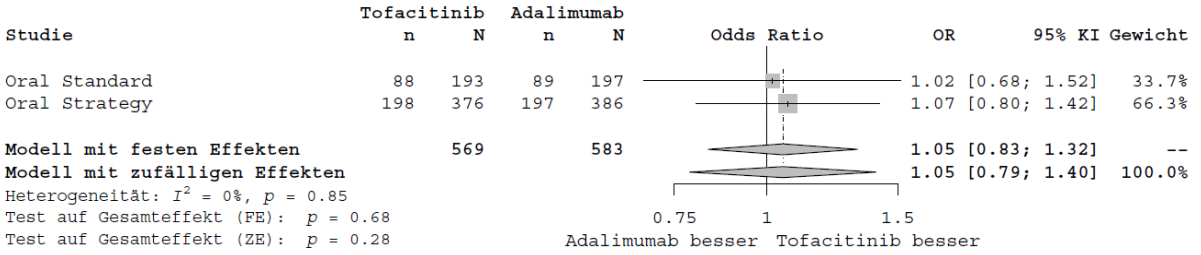


Abbildung 618: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

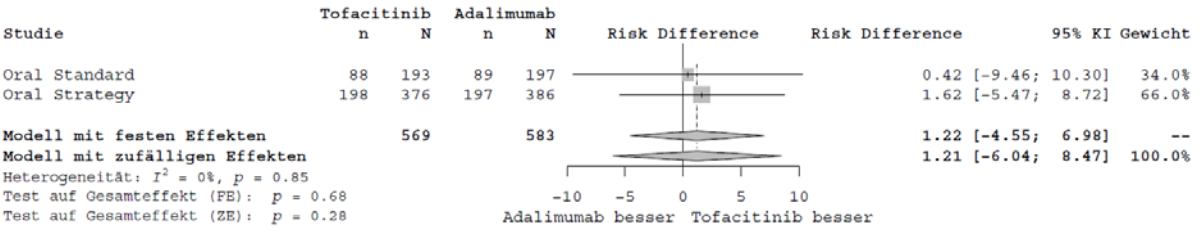


Abbildung 619: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

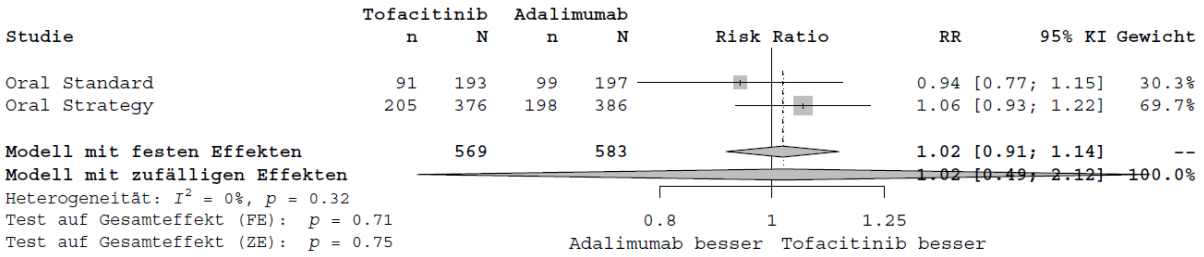


Abbildung 620: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

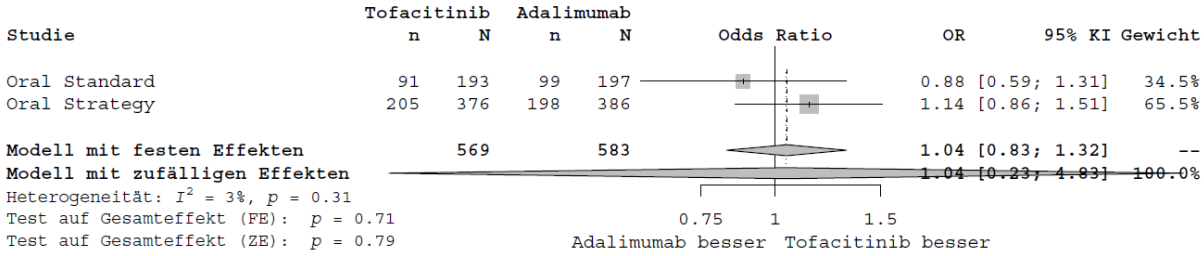


Abbildung 621: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

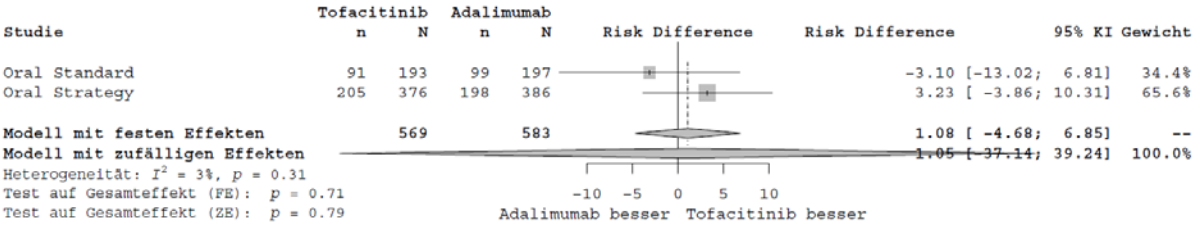


Abbildung 622: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

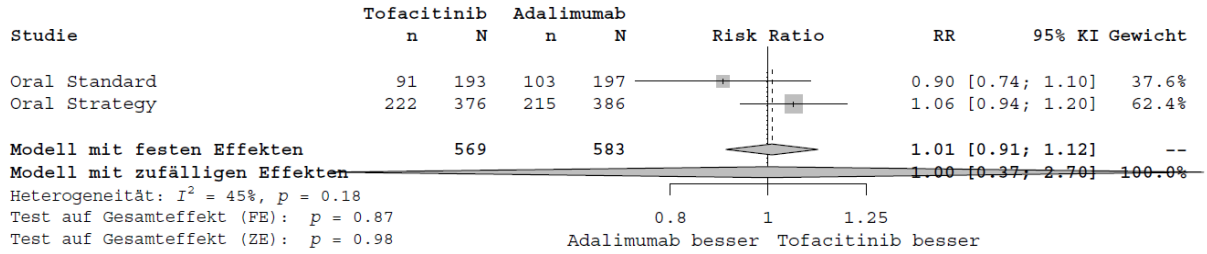


Abbildung 623: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

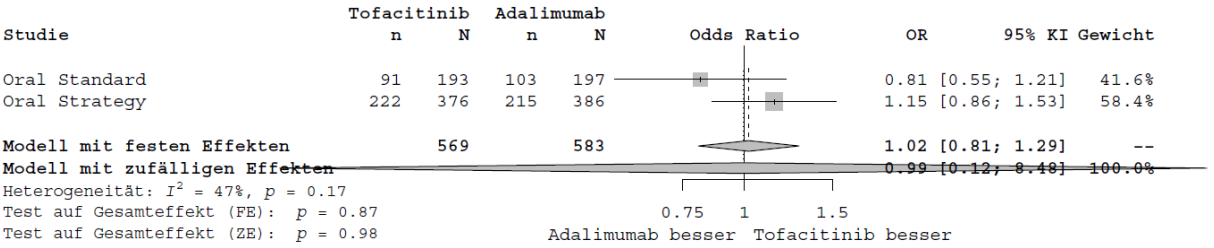


Abbildung 624: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

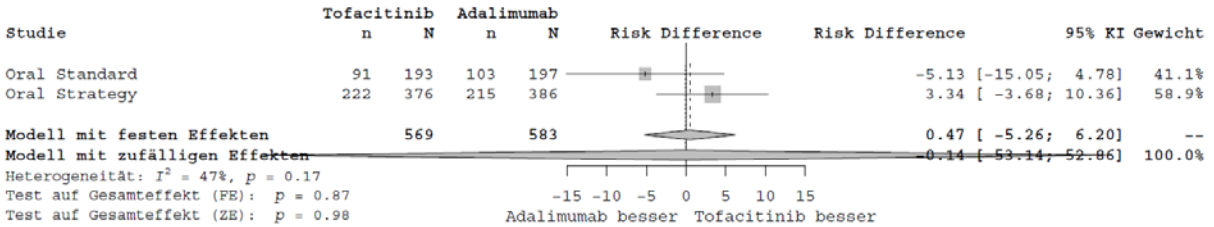


Abbildung 625: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

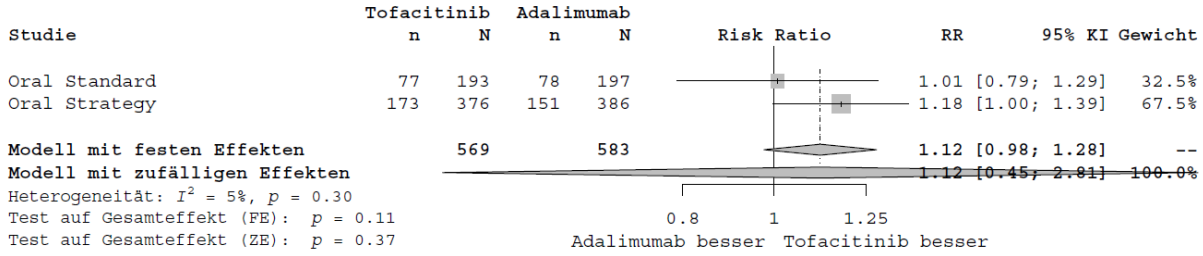


Abbildung 626: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

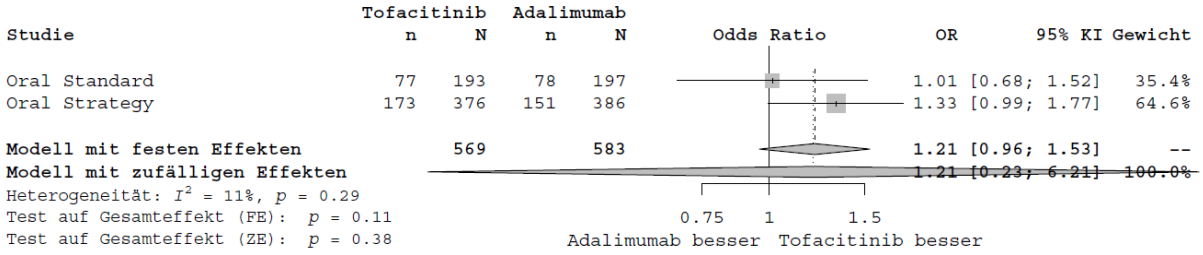


Abbildung 627: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

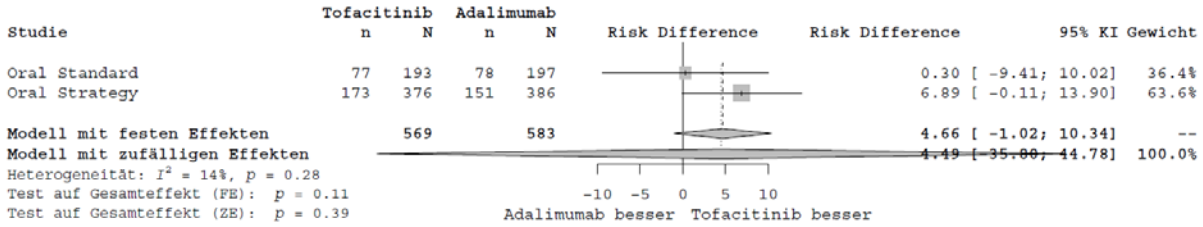


Abbildung 628: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

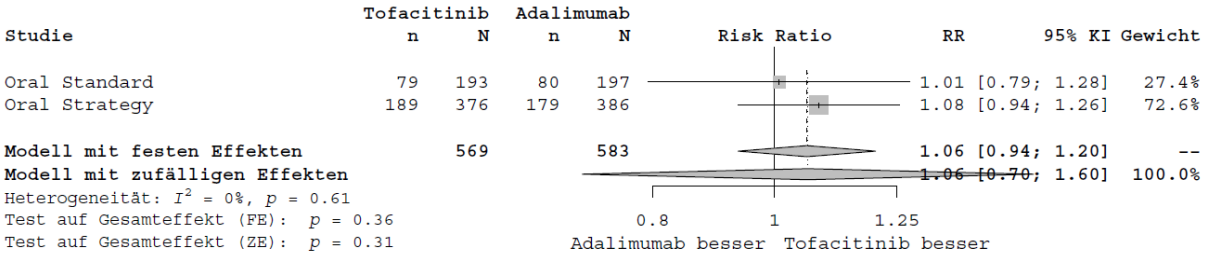


Abbildung 629: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

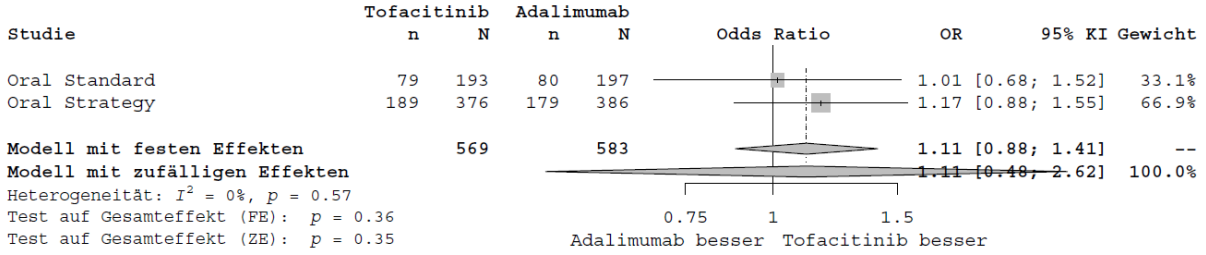


Abbildung 630: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

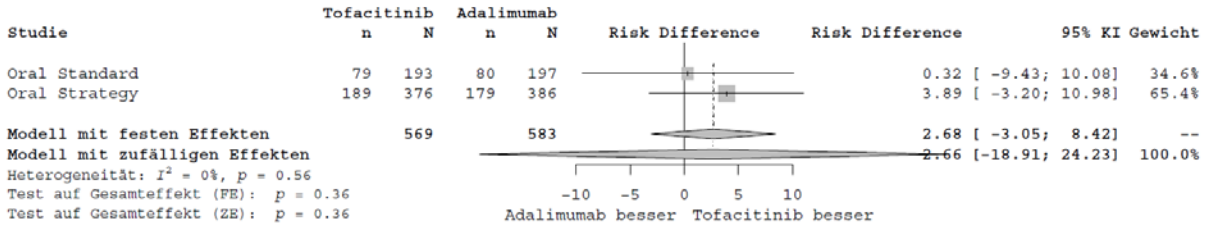


Abbildung 631: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

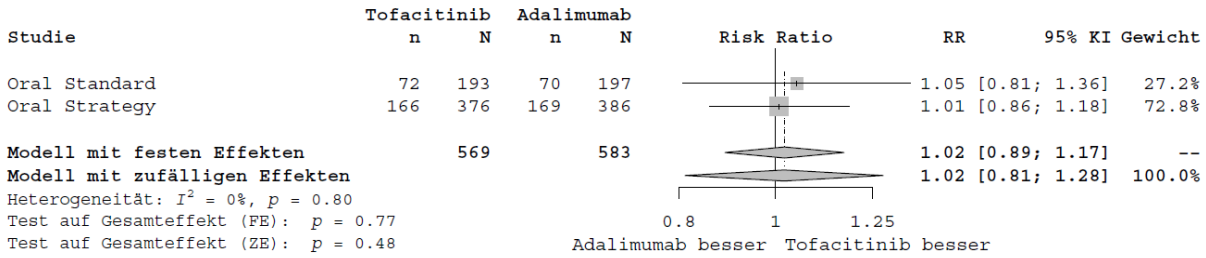


Abbildung 632: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

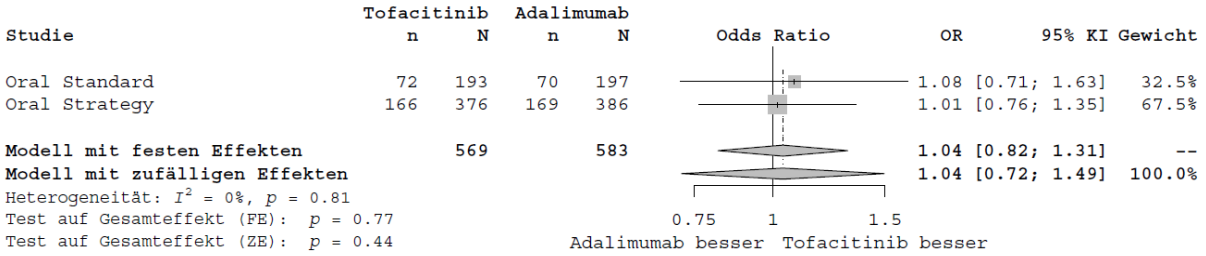


Abbildung 633: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

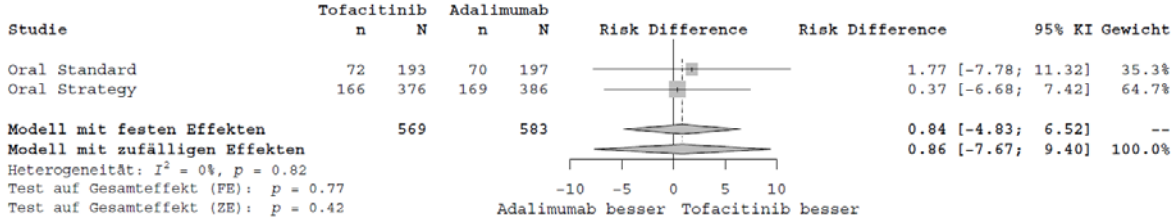


Abbildung 634: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

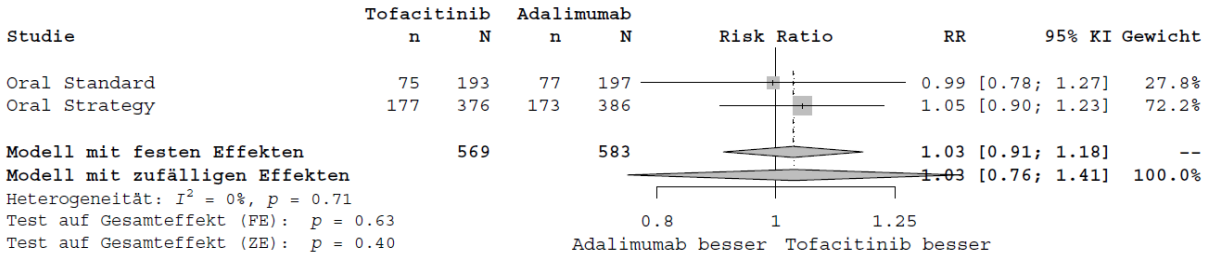


Abbildung 635: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

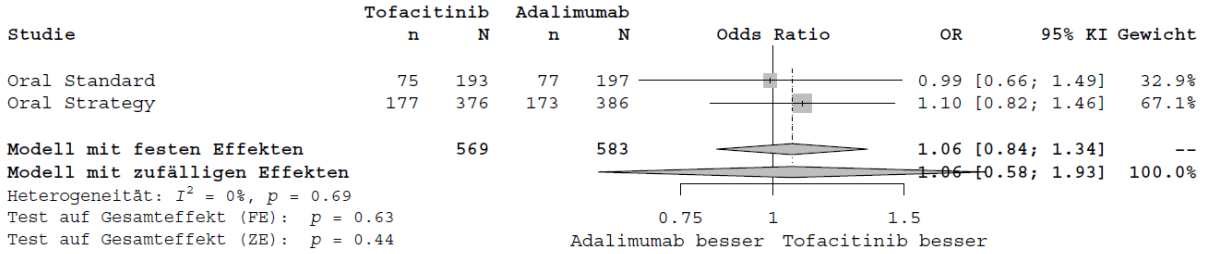


Abbildung 636: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

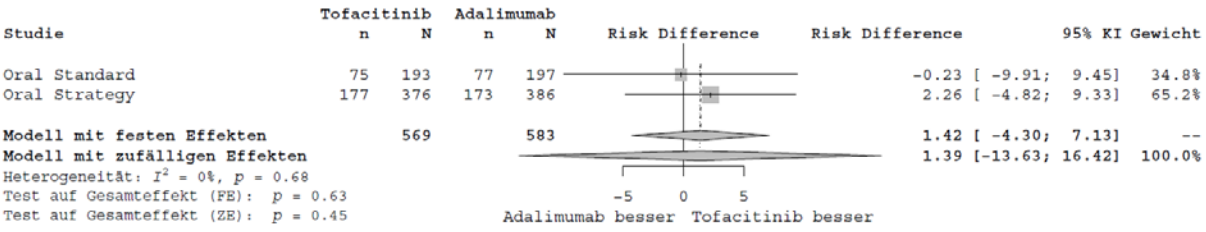


Abbildung 637: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

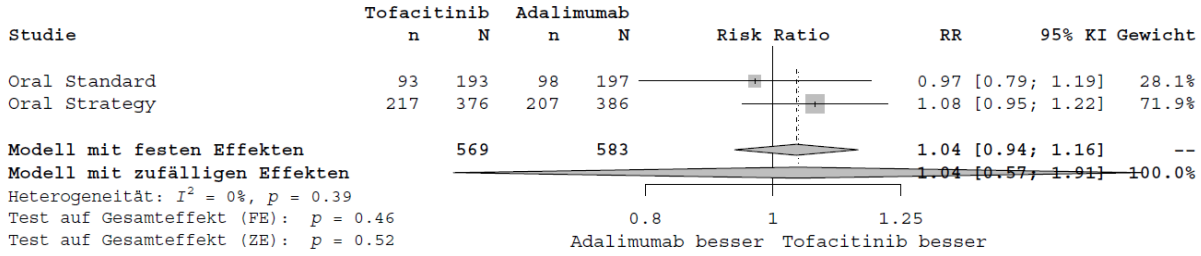


Abbildung 638: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

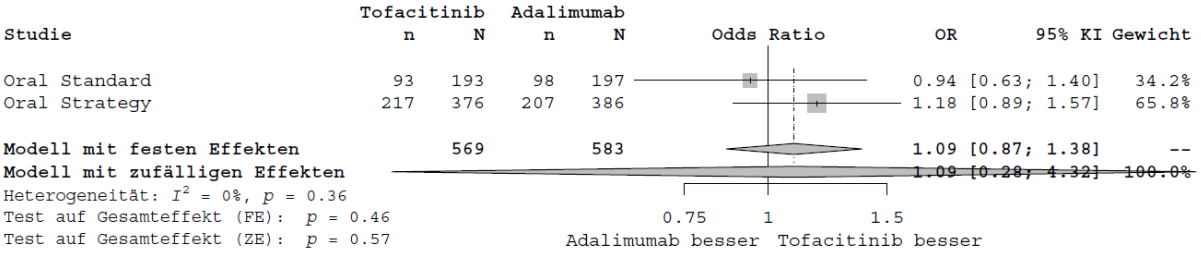


Abbildung 639: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

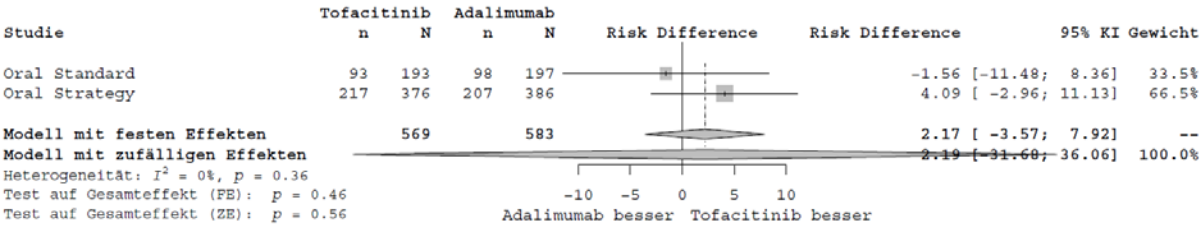


Abbildung 640: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zu den einzelnen Dimensionen „Vitalität, Körperliche Funktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Pschisches Wohlbefinden und Soziale Funktion“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

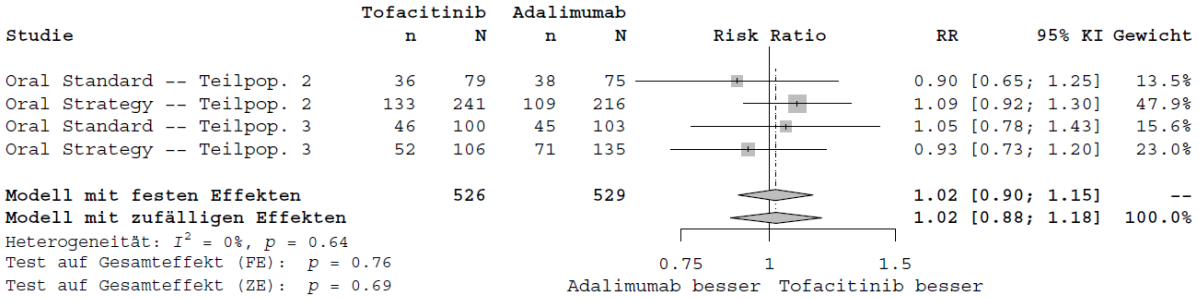


Abbildung 641: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

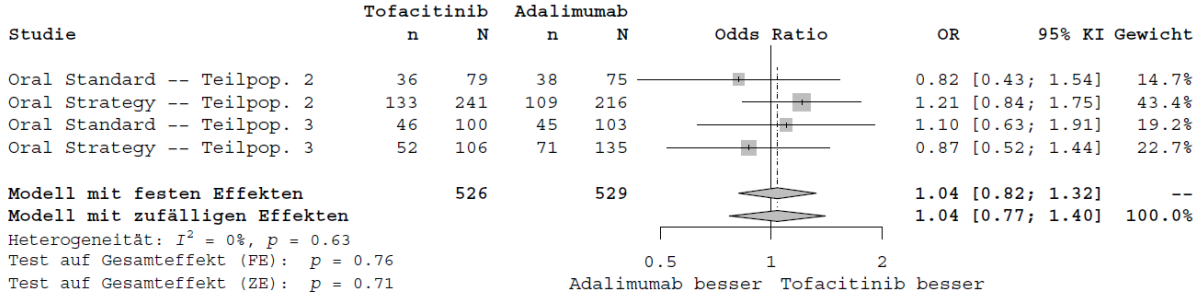


Abbildung 642: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

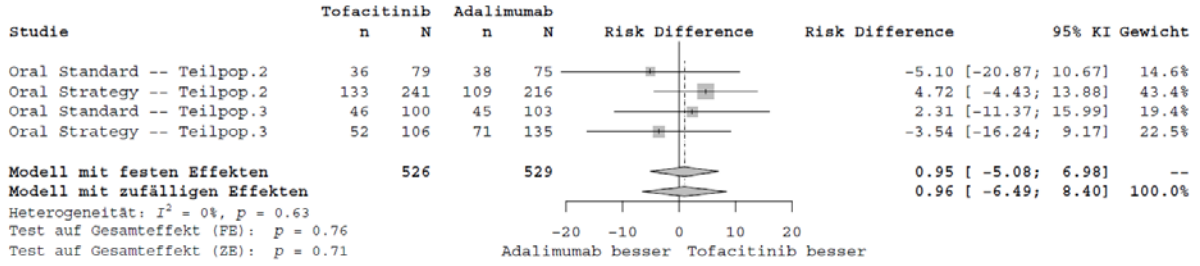


Abbildung 643: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

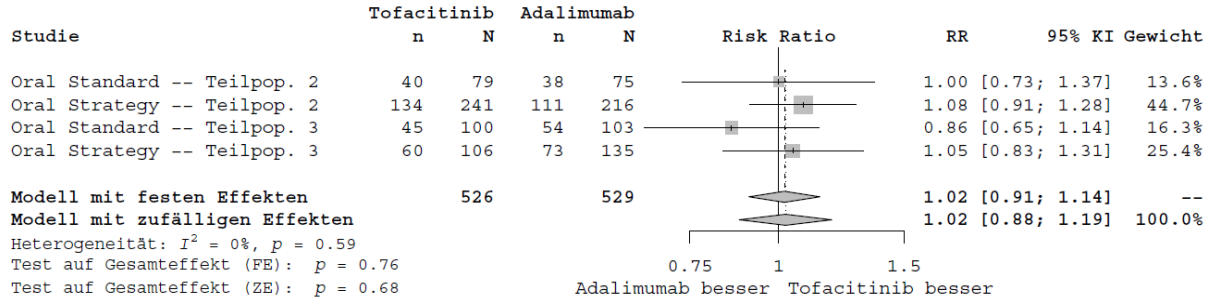


Abbildung 644: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

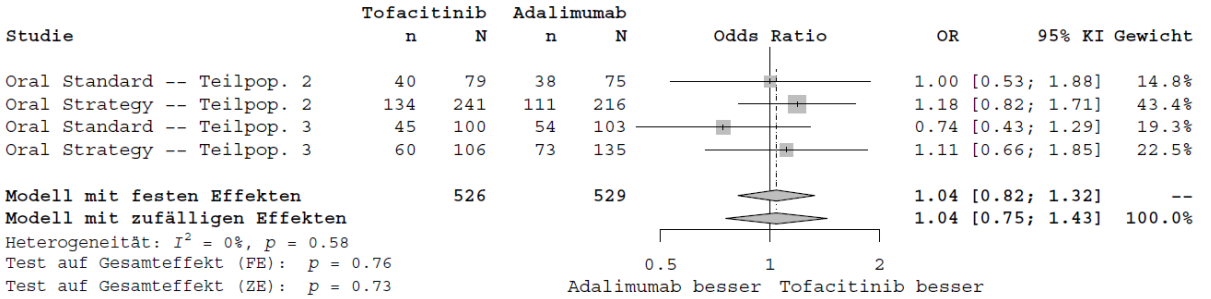


Abbildung 645: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

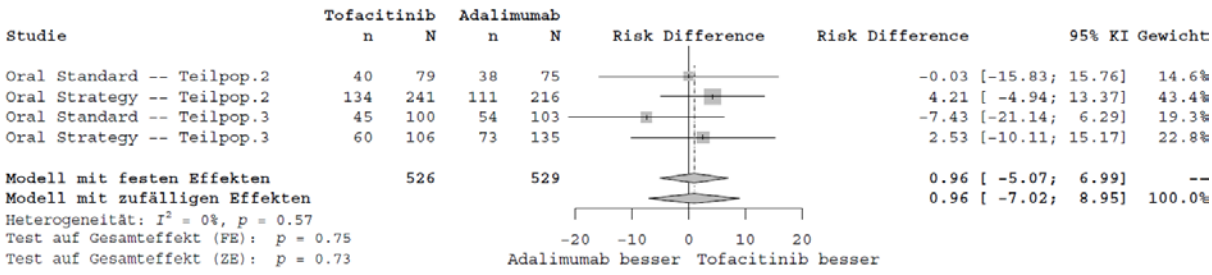


Abbildung 646: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

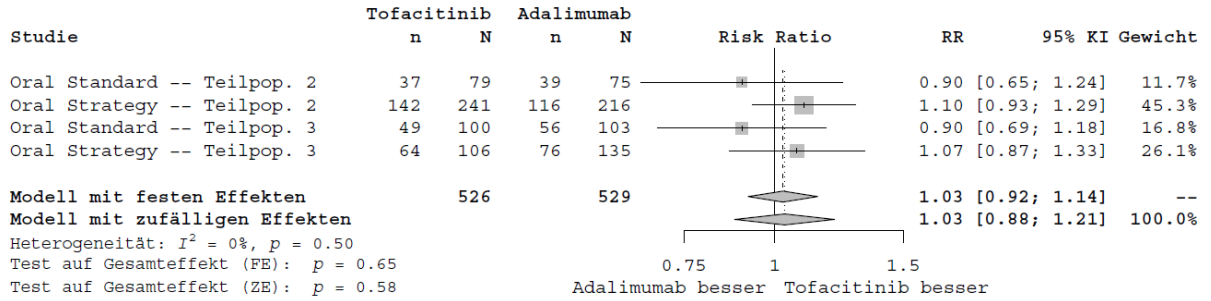


Abbildung 647: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

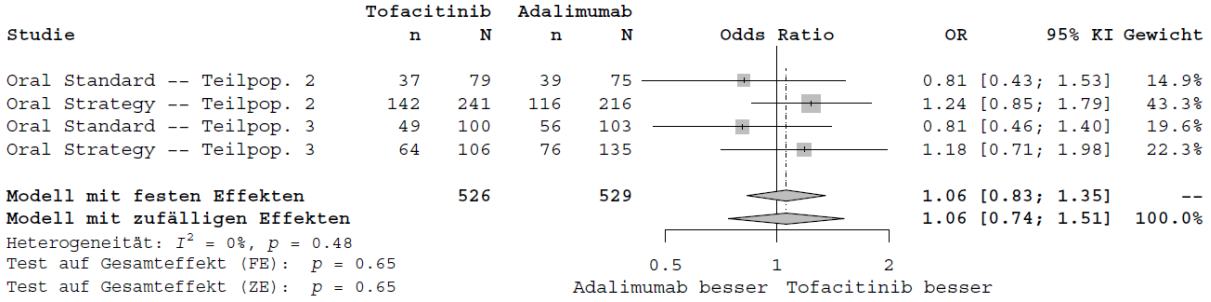


Abbildung 648: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

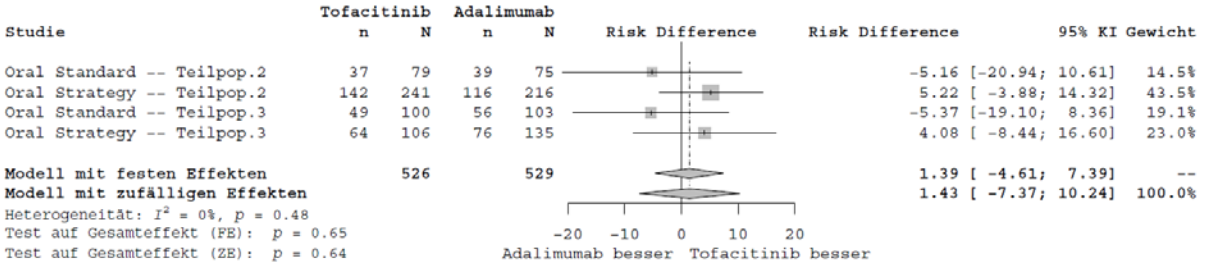


Abbildung 649: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

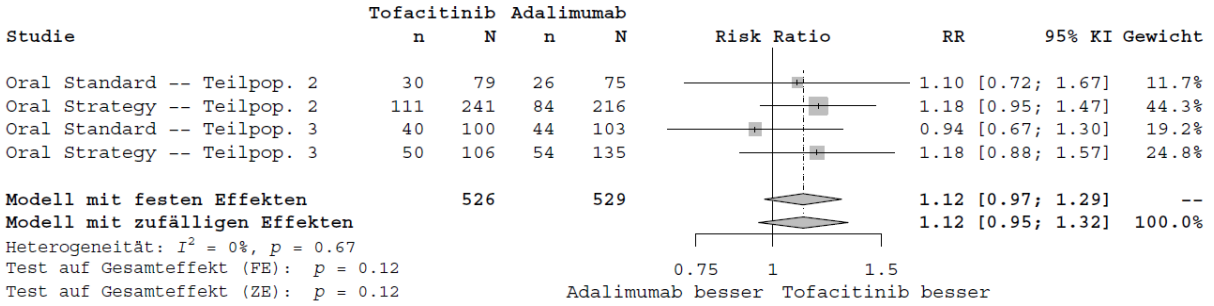


Abbildung 650: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

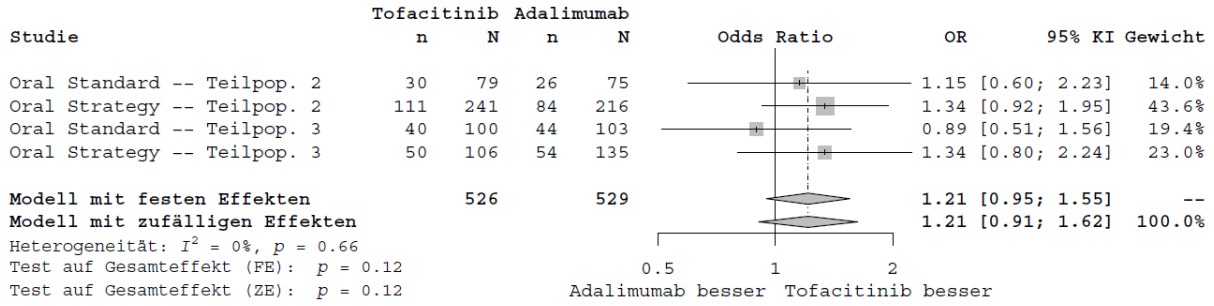


Abbildung 651: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

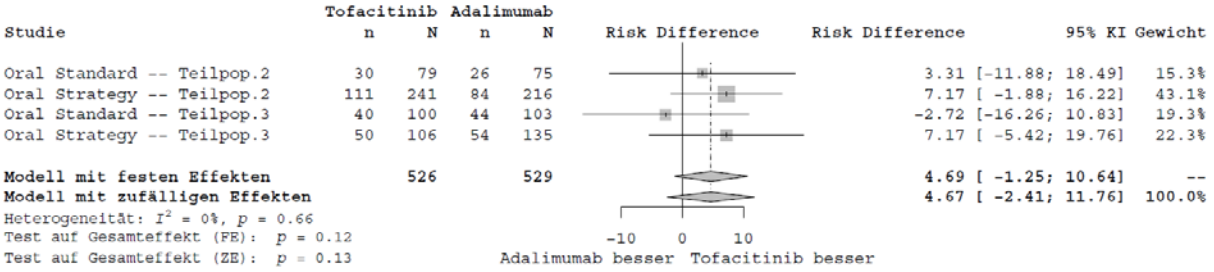


Abbildung 652: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

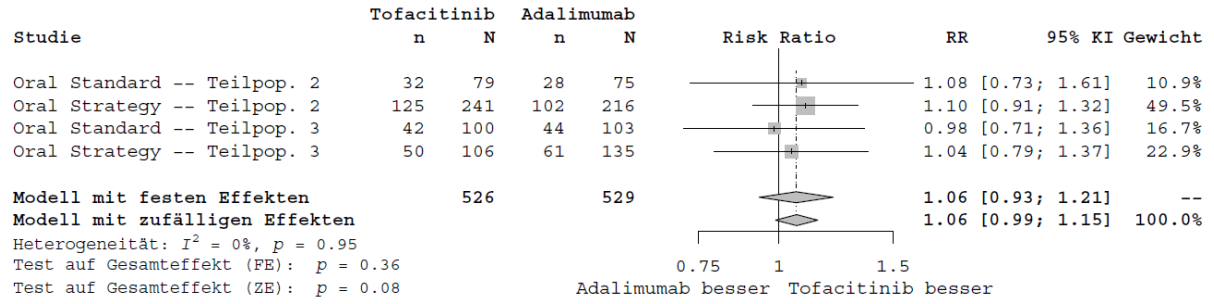


Abbildung 653: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

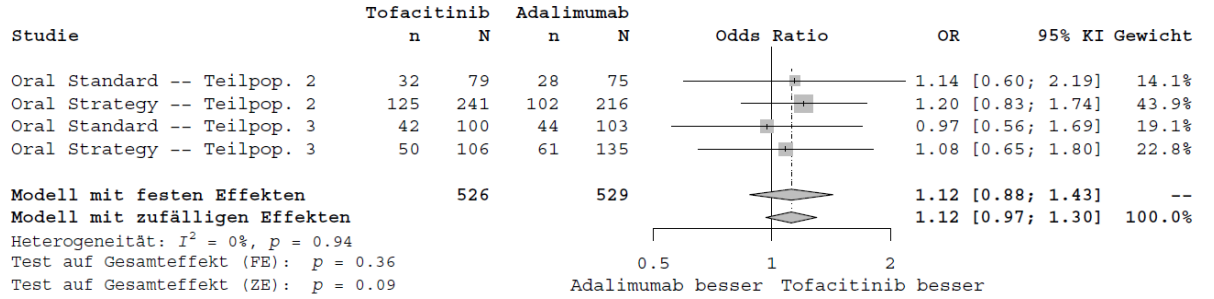


Abbildung 654: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

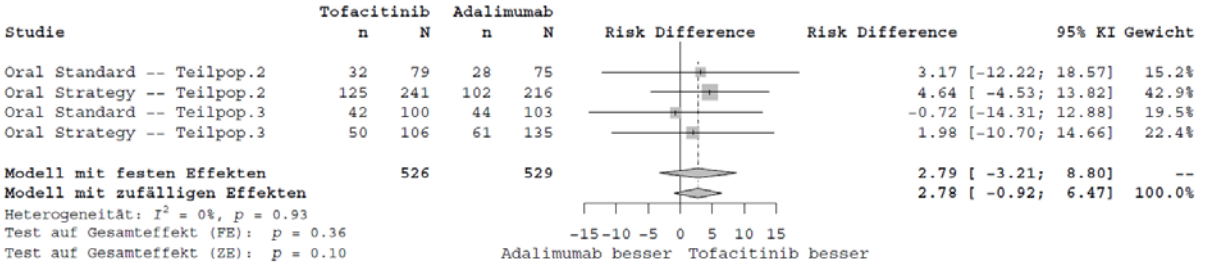


Abbildung 655: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

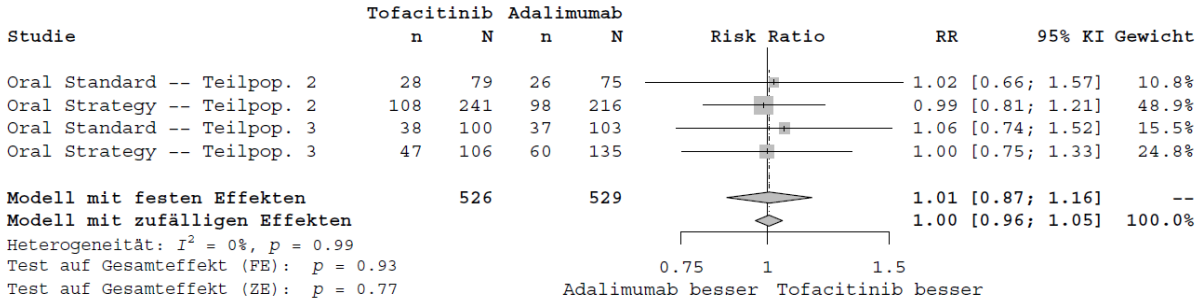


Abbildung 656: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

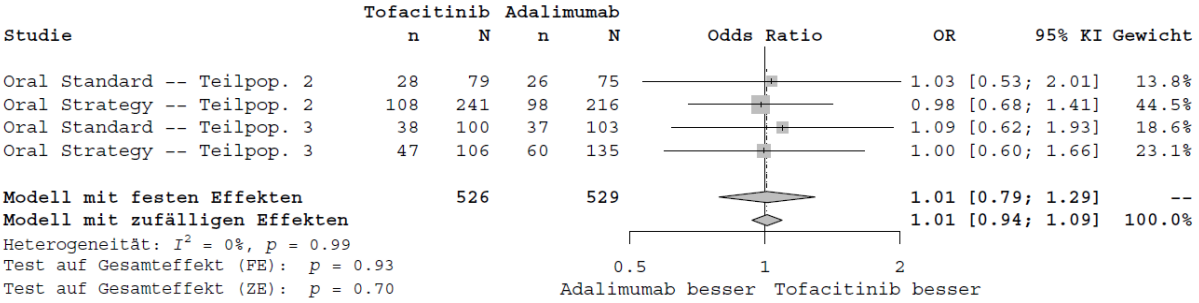


Abbildung 657: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

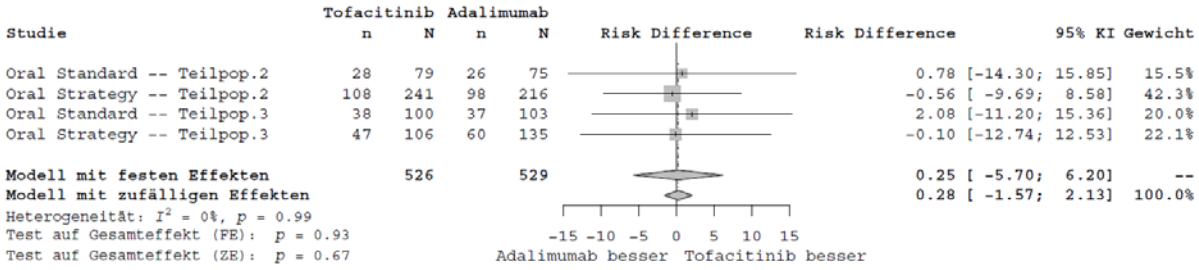


Abbildung 658: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

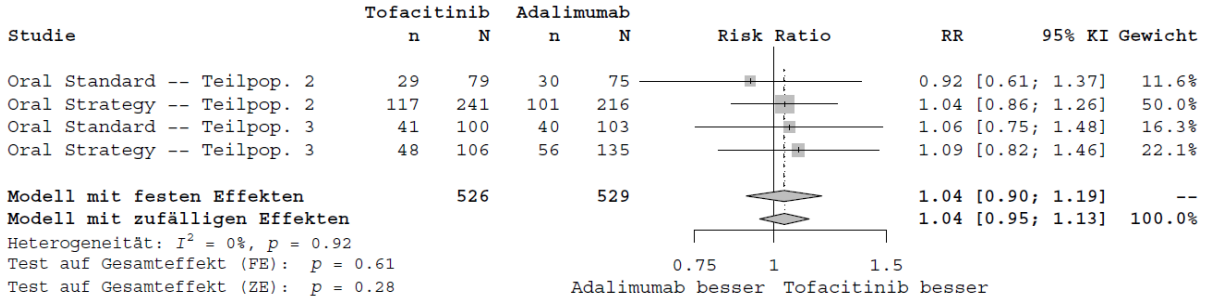


Abbildung 659: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

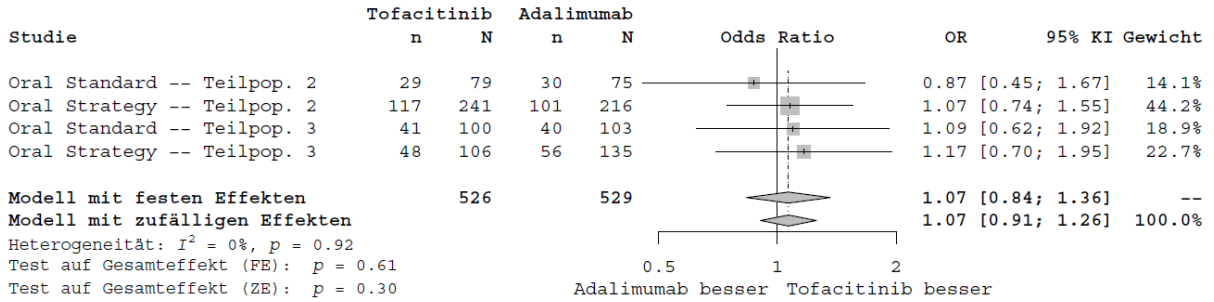


Abbildung 660: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

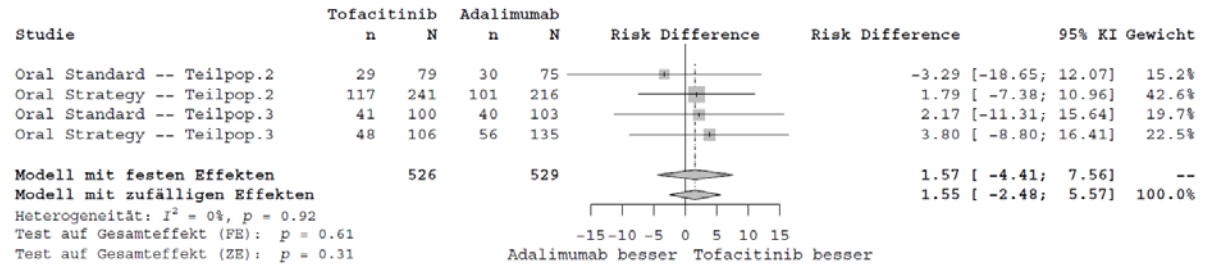


Abbildung 661: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

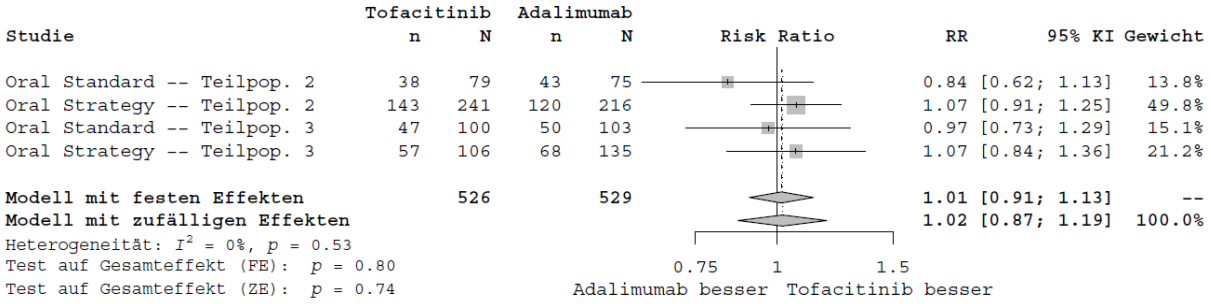


Abbildung 662: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

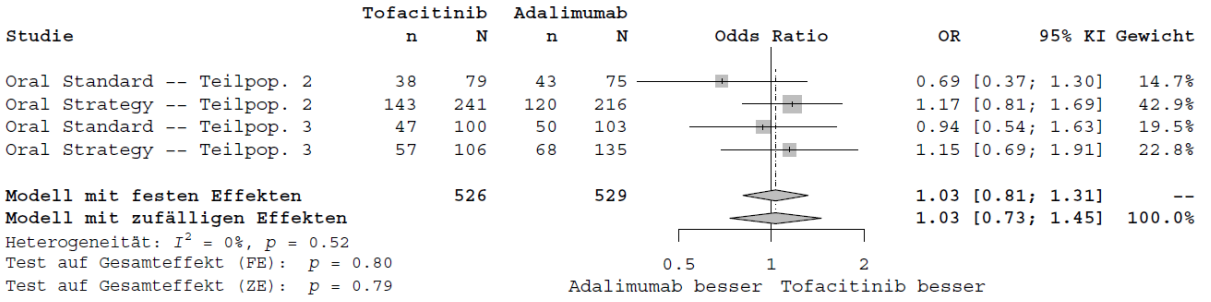


Abbildung 663: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

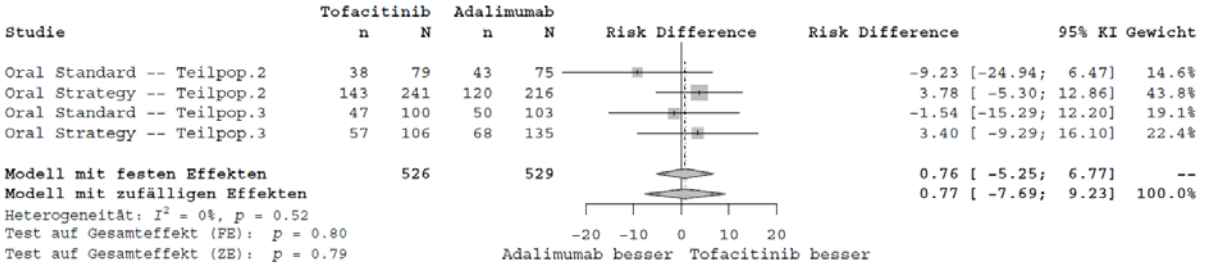


Abbildung 664: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen gegenüber Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	198 199	33,1±7,74 32,7±26,80	147 156	41,4±8,87 40,7±8,85	8,3±8,11 8,0±7,67	0,69 [-0,83;2,22] p = 0,373	0,10 [-0,13;0,32] p = 0,406
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	375 382	31,7±6,90 31,7±7,41	309 313	41,0±8,40 40,5±9,10	9,3±8,19 8,6±8,22	0,77 [-0,37;1,90] p = 0,185	0,10 [-0,05;0,26] p = 0,194
Meta-Analyse						0,74 [-0,20; 1,68] p = 0,123 I^2 = 0 %	0,10 [-0,03;0,23] p = 0,124 I^2 = 0 %

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
SF-36 – Psychischer Komponentenscore							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	198 199	39,8±11,69 40,6±11,69	147 156	44,9±10,12 44,4±10,70	4,7±9,93 4,0±10,82	0,73 [-1,14;2,60] p = 0,442	0,08 [-0,14;0,31] p = 0,471
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	375 382	38,8±11,11 39,8±11,34	309 313	45,0±10,35 45,5±10,86	6,6±10,43 5,7±10,98	0,41 [-0,96;1,79] p = 0,554	0,05 [-0,11;0,20] p = 0,560
Meta-Analyse						0,52 [-0,62;1,66] p = 0,373 I^2 = 0 %	0,06 [-0,07;0,19] p = 0,374 I^2 = 0 %
SF-36 – Vitalität							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	198 199	40,6±9,24 39,9±9,57	148 157	47,5±9,03 46,2±9,67	6,4±8,40 6,5±9,57	0,51 [-1,21;2,23] p = 0,561	0,06 [-0,16;0,29] p = 0,586
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	376 382	39,7±9,26 41,0±8,82	311 314	48,1±9,54 48,9±9,59	8,5±9,42 7,7±9,42	0,16 [-1,09;1,41] p = 0,803	0,02 [-0,14;0,18] p = 0,806
Meta-Analyse						0,27 [-0,77;1,32] p = 0,608 I^2 = 0 %	0,03 [-0,09;0,16] p = 0,608 I^2 = 0 %

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
SF-36 – Körperliche Funktion							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	198 199	32,1±9,53 31,7±8,94	147 158	40,2±10,32 39,2±10,66	8,1±10,10 7,3±9,17	1,17 [-0,62;2,96] p = 0,201	0,14 [-0,09;0,36] p = 0,231
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	376 382	30,2±9,01 30,0±9,49	311 314	38,9±10,38 38,6±11,41	9,1±10,04 8,4±9,94	0,60 [-0,77;1,97] p = 0,389	0,07 [-0,09;0,22] p = 0,398
Meta-Analyse						0,80 [-0,33;1,92] p = 0,164 I^2 = 0 %	0,09 [-0,04;0,22] p = 0,168 I^2 = 0 %
SF-36 – Körperliche Schmerzen							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	198 199	33,5±7,56 33,1±7,26	148 158	43,4±9,52 42,7±9,69	9,9±10,10 10,0±9,57	0,69 [-1,14;2,53] p = 0,458	0,08 [-0,15;0,30] p = 0,488
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	376 382	32,1±6,95 32,2±7,50	311 314	43,5±8,61 42,7±9,28	11,3±9,13 10,3±9,68	1,04 [-0,22;2,31] p = 0,107	0,13 [-0,03;0,28] p = 0,113
Meta-Analyse						0,94 [-0,14;2,01] p = 0,087 I^2 = 0 %	0,11 [-0,02;0,24] p = 0,090 I^2 = 0 %

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
SF-36 – Allgemeine Gesundheit							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	198 199	35,3±8,90 35,2±7,99	148 158	41,0±9,87 40,4±9,18	5,7±8,08 5,4±7,89	0,43 [-1,09;1,95] p = 0,581	0,06 [-0,17;0,28] p = 0,606
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	375 382	34,0±7,62 34,8±8,71	310 313	40,9±8,82 40,9±9,51	6,8±8,38 6,2±8,85	0,55 [-0,62;1,72] p = 0,359	0,07 [-0,09;0,23] p = 0,368
Meta-Analyse						0,51 [-0,46;1,47] p = 0,302 I^2 = 0 %	0,07 [-0,06;0,20] p = 0,302 I^2 = 0 %
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	198 199	33,9±9,09 34,8±8,73	148 158	41,1±9,40 41,0±9,27	7,0±8,54 6,6±9,04	0,39 [-1,34;2,12] p = 0,656	0,05 [-0,18;0,27] p = 0,677
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	376 382	32,9±8,76 33,0±8,74	310 314	41,2±9,26 41,0±9,39	8,7±9,57 7,8±8,52	0,65 [-0,59;1,88] p = 0,306	0,08 [-0,08;0,24] p = 0,315
Meta-Analyse						0,57 [-0,47;1,60] p = 0,286 I^2 = 0 %	0,07 [-0,06;0,20] p = 0,288 I^2 = 0 %

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	198 199	34,1±12,52 35,6±12,10	148 157	40,1±11,49 39,8±11,62	5,8±12,42 4,5±12,42	0,79 [-1,43;3,01] p = 0,485	0,07 [-0,15;0,30] p = 0,513
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	376 382	32,5±12,45 32,7±12,53	310 314	39,5±11,13 39,6±11,66	7,5±11,89 7,0±11,92	0,31 [-1,25;1,86] p = 0,700	0,03 [-0,13;0,19] p = 0,705
Meta-Analyse						0,45 [-0,86;1,77] p = 0,497 I^2 = 0 %	0,04 [-0,08;0,17] p = 0,494 I^2 = 0 %
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	198 199	39,0±11,42 39,7±11,25	148 157	44,8±10,03 44,2±10,9	5,1±9,52 4,9±10,22	0,61 [-1,23;2,45] p = 0,517	0,07 [-0,16;0,29] p = 0,543
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	376 382	38,2±11,15 39,0±11,00	311 314	45,0±10,82 45,2±10,94	7,2±10,55 6,0±10,44	0,66 [-0,73;2,05] p = 0,354	0,07 [-0,08;0,23] p = 0,363
Meta-Analyse						0,64 [-0,51;1,79] p = 0,273 I^2 = 0 %	0,07 [-0,06;0,20] p = 0,274 I^2 = 0 %

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
SF-36 – Soziale Funktion							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	198 199	36,3±10,79 36,2±11,56	148 158	43,0±10,47 42,9±10,92	6,5±11,35 6,2±10,55	0,50 [-1,41;2,41] p = 0,610	0,05 [-0,17;0,28] p = 0,632
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	376 382	34,8±10,09 35,4±10,81	311 314	43,1±9,98 42,8±10,42	8,6±10,72 7,1±11,10	0,93 [-0,47;2,32] p = 0,192	0,10 [-0,05;0,26] p = 0,200
Meta-Analyse						0,79 [-0,37;1,95] p = 0,184 I^2 = 0 %	0,09 [-0,04;0,22] p = 0,185 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*), SF-36 = *Short-Form 36*.

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 im Vergleich zu Studienbeginn zeigte sich für keine der Einzeldimensionen und Komponentenscores innerhalb der Studie ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumumab+MTX.

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

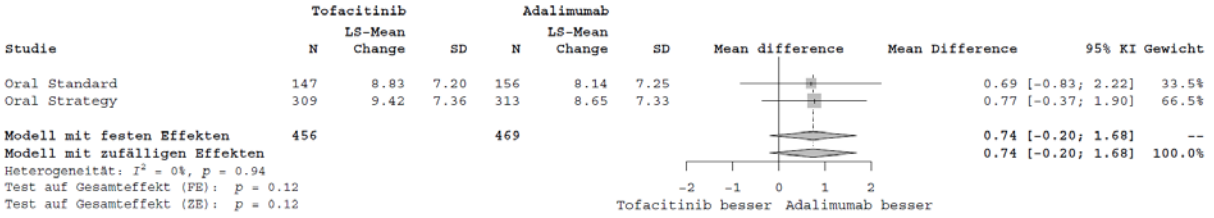


Abbildung 665: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

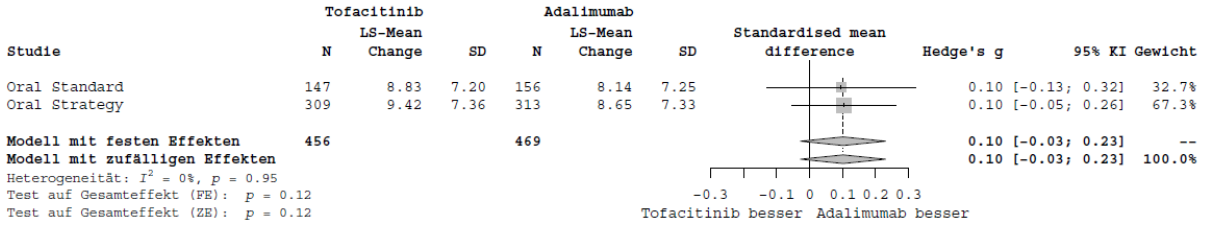


Abbildung 666: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

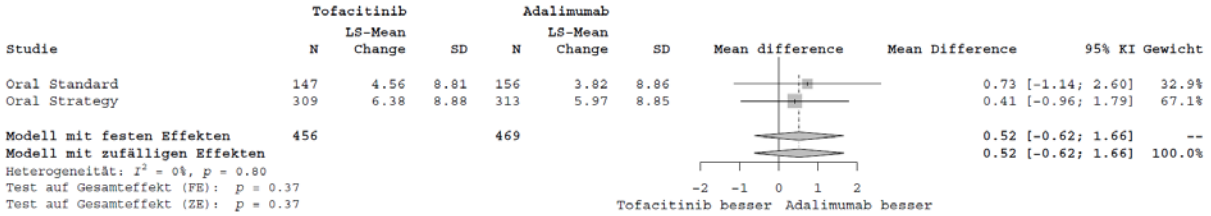


Abbildung 667: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

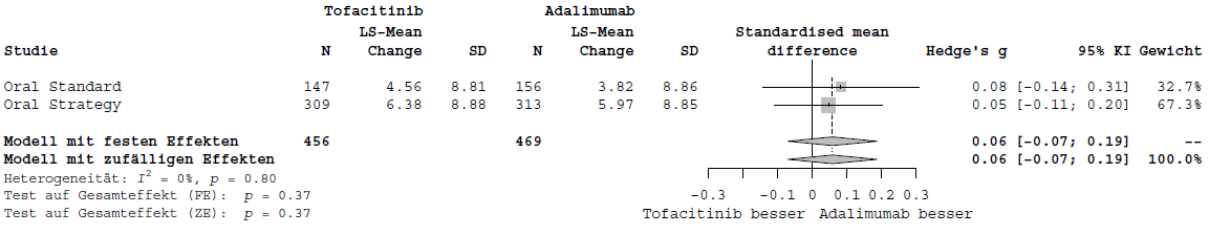


Abbildung 668: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

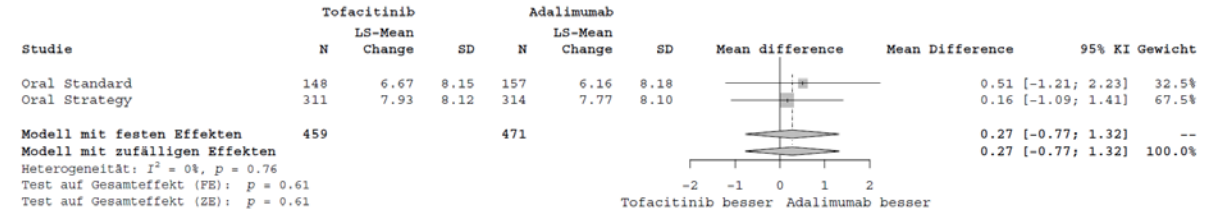


Abbildung 669: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

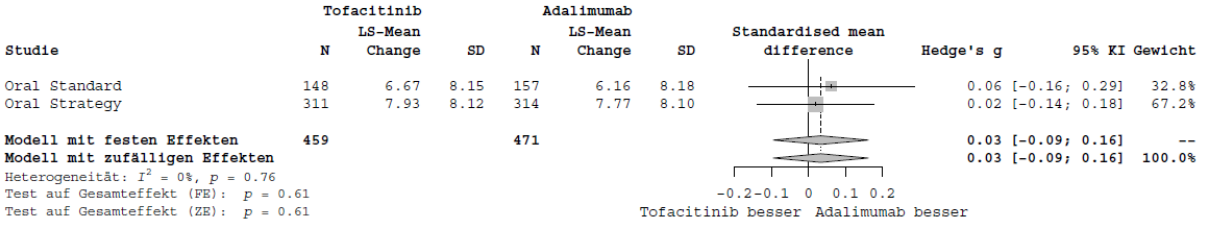


Abbildung 670: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

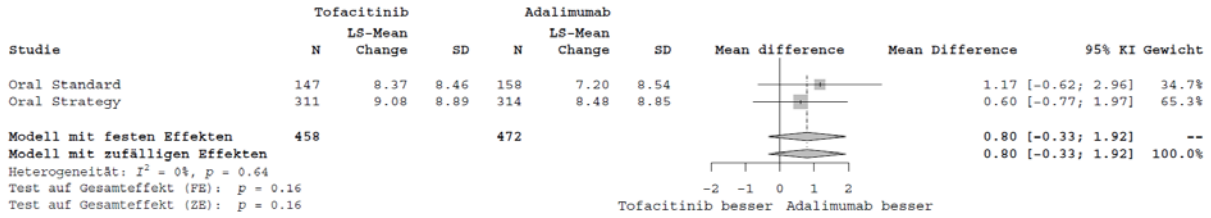


Abbildung 671: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

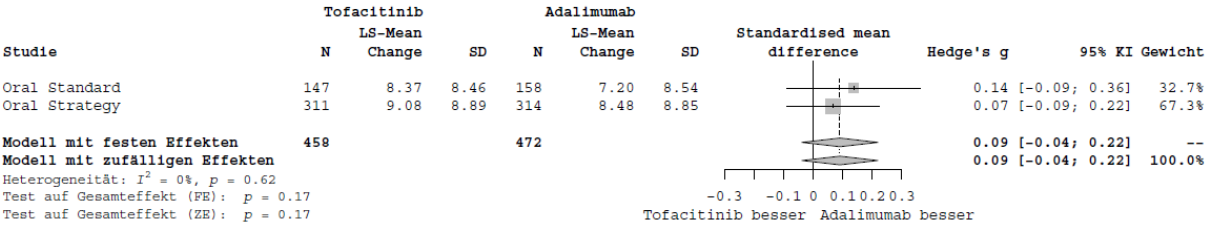


Abbildung 672: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

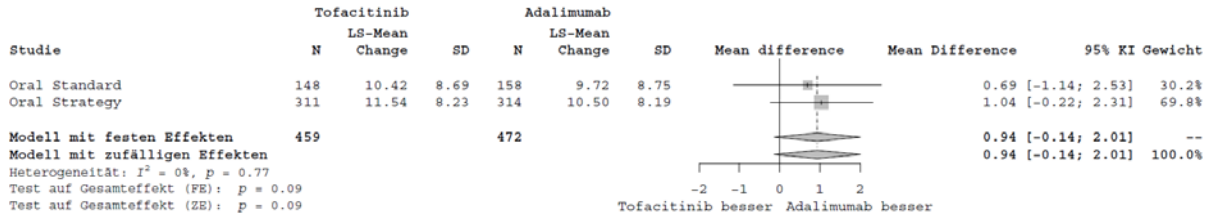


Abbildung 673: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

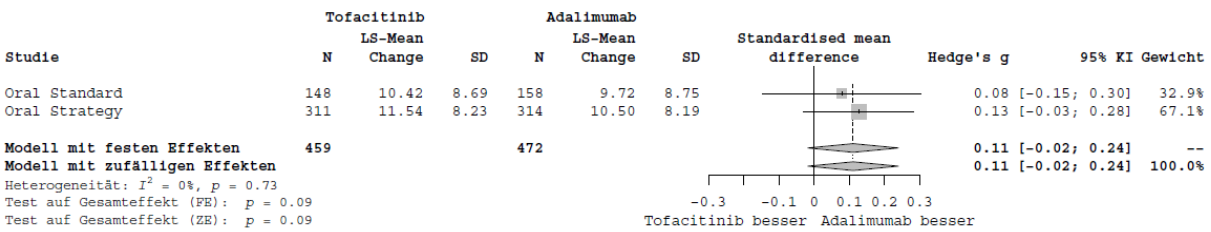


Abbildung 674: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

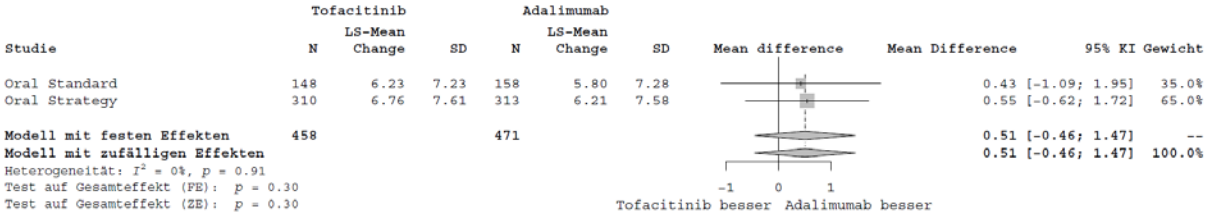


Abbildung 675: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

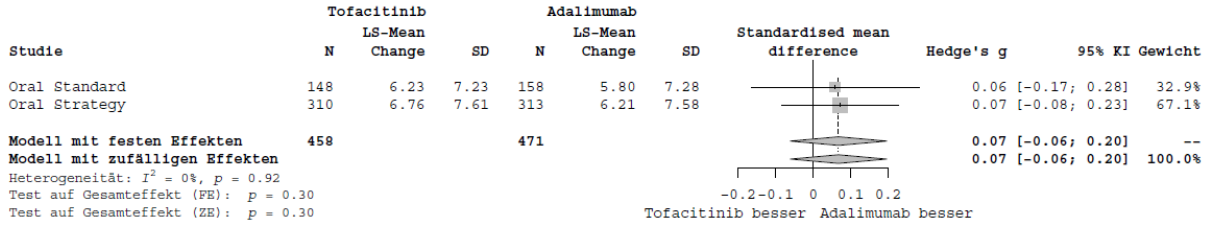


Abbildung 676: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

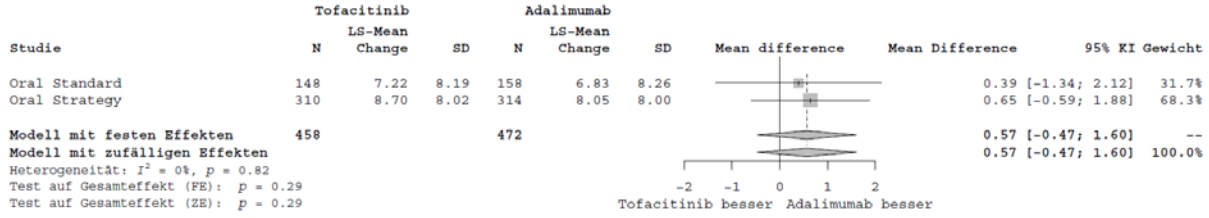


Abbildung 677: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

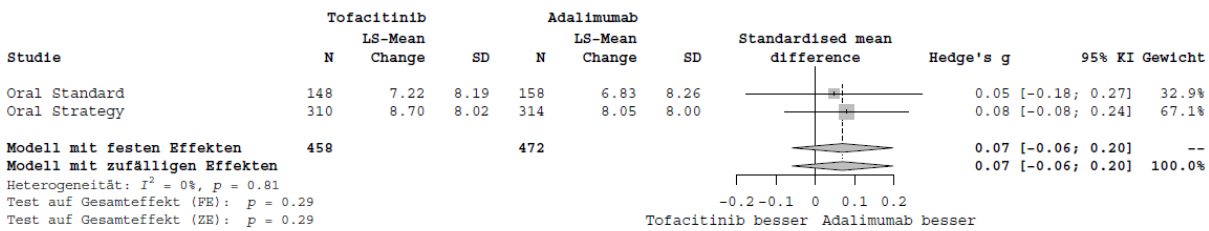


Abbildung 678: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

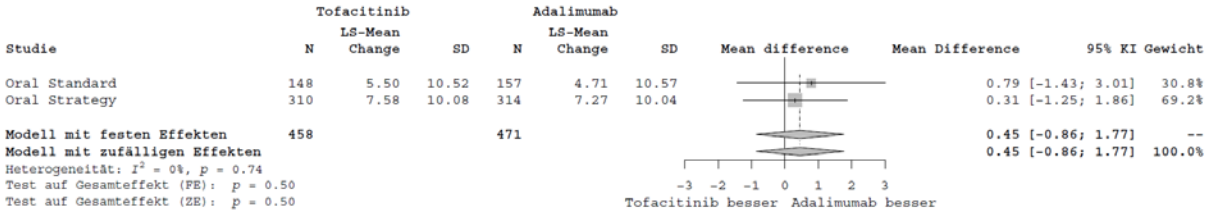


Abbildung 679: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

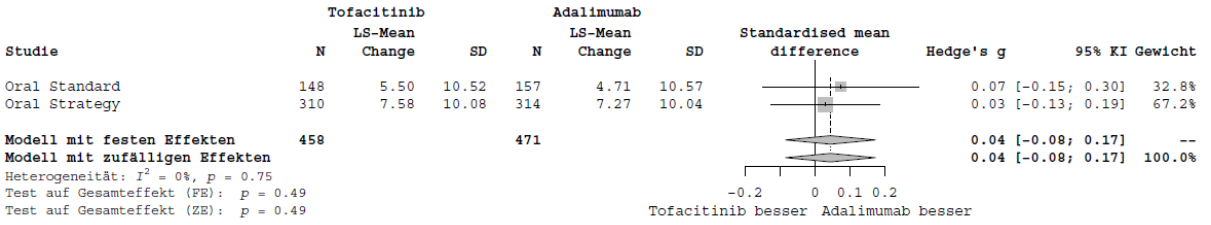


Abbildung 680: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

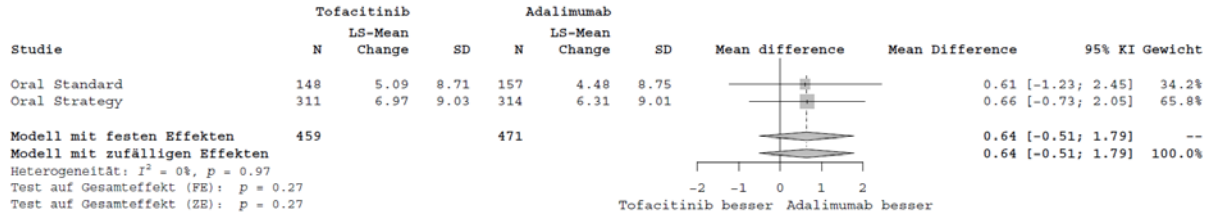


Abbildung 681: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

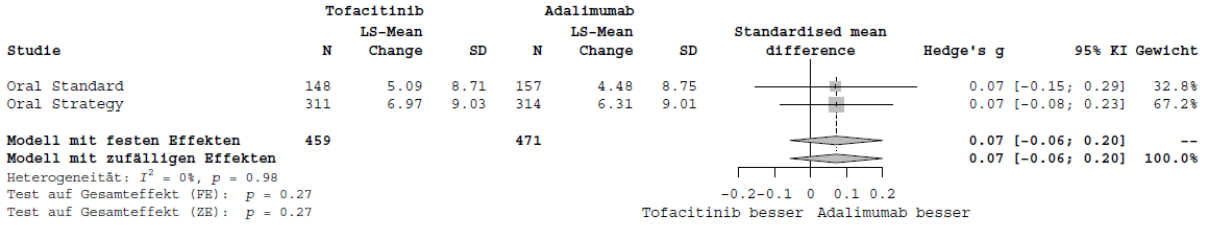


Abbildung 682: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

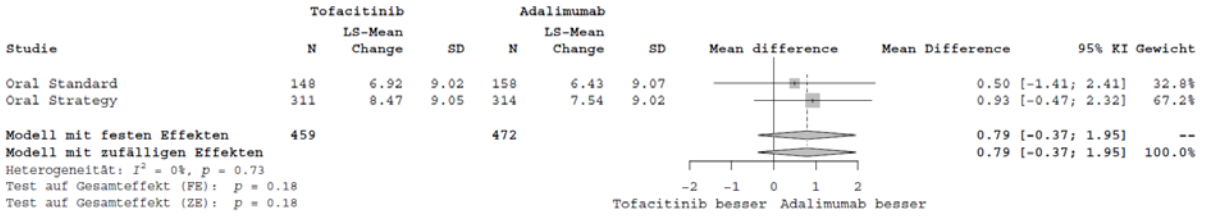


Abbildung 683: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

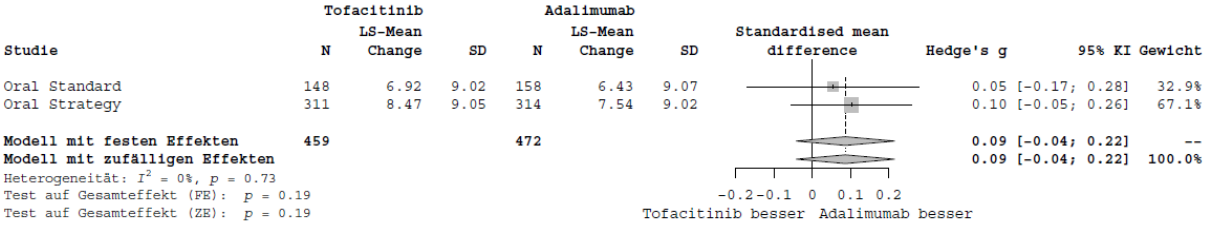


Abbildung 684: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36 für die Komponentenscores und Einzeldimensionen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

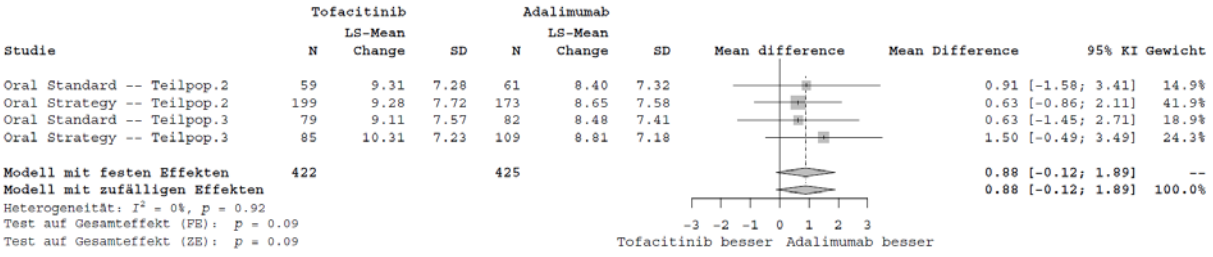


Abbildung 685: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

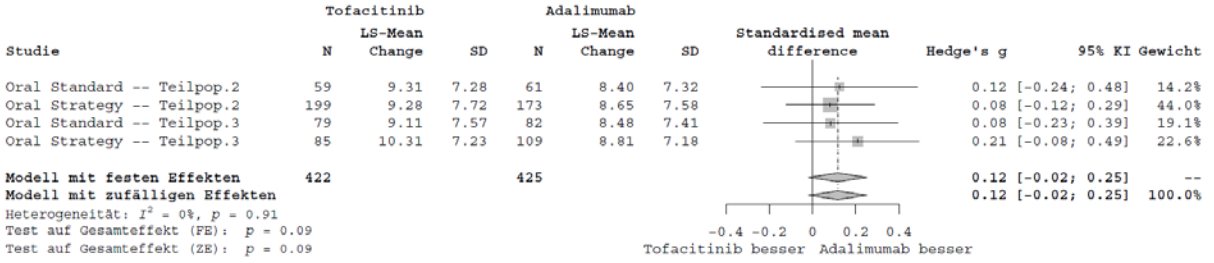


Abbildung 686: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

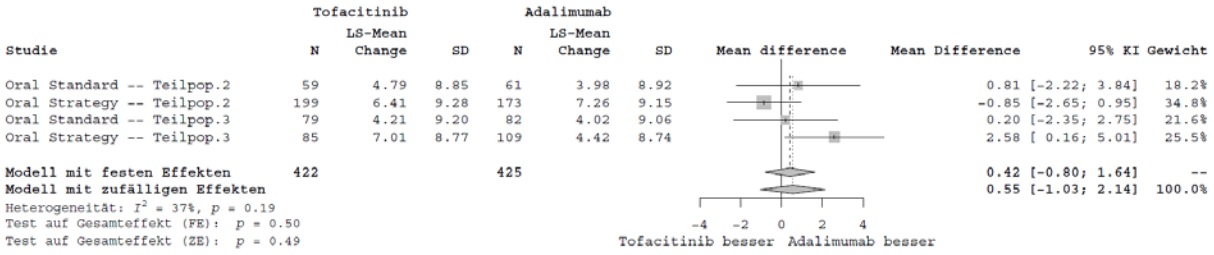


Abbildung 687: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

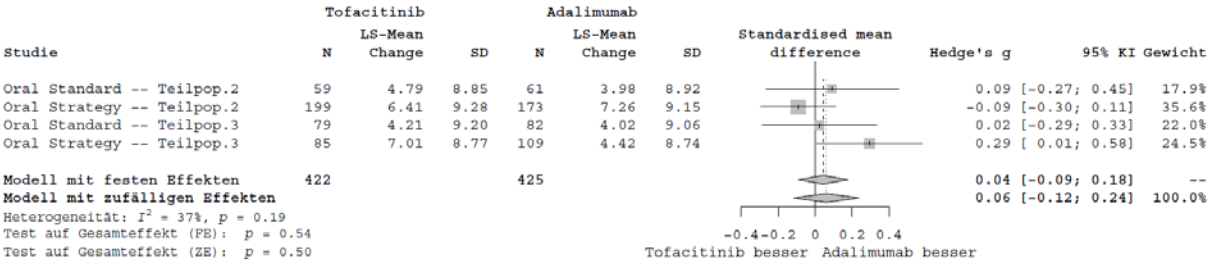


Abbildung 688: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

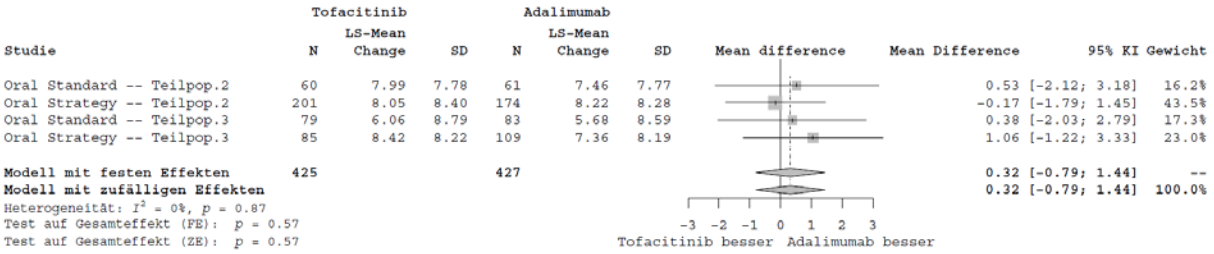


Abbildung 689: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

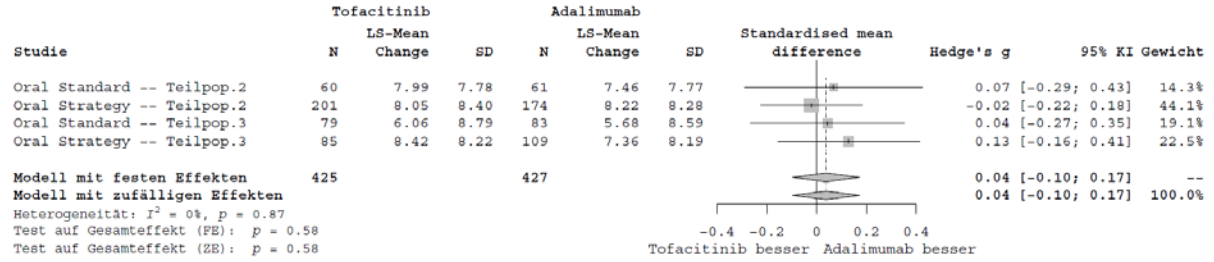


Abbildung 690: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

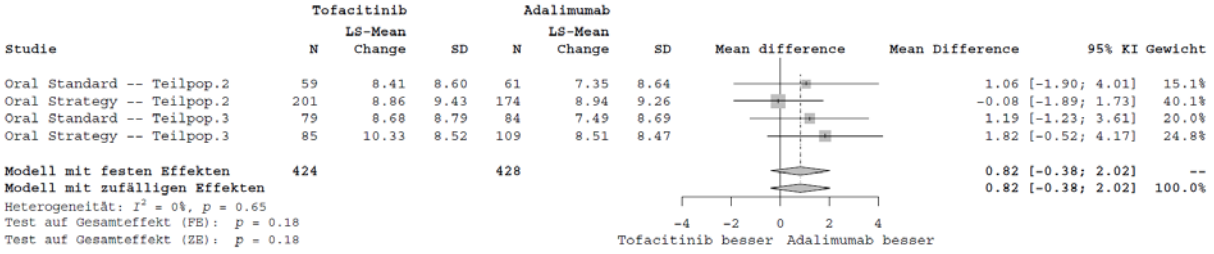


Abbildung 691: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

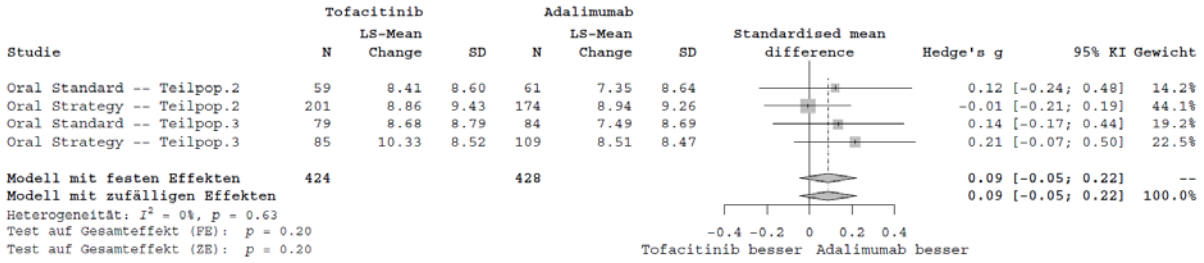


Abbildung 692: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

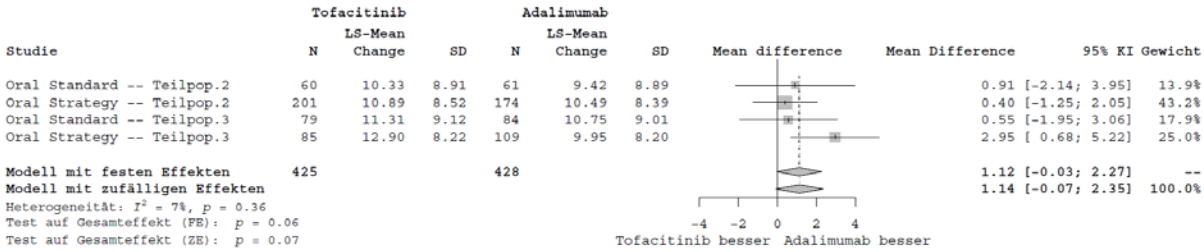


Abbildung 693: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

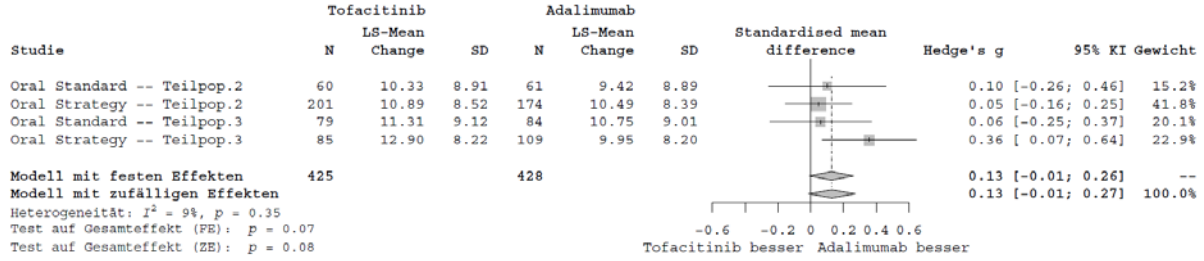


Abbildung 694: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

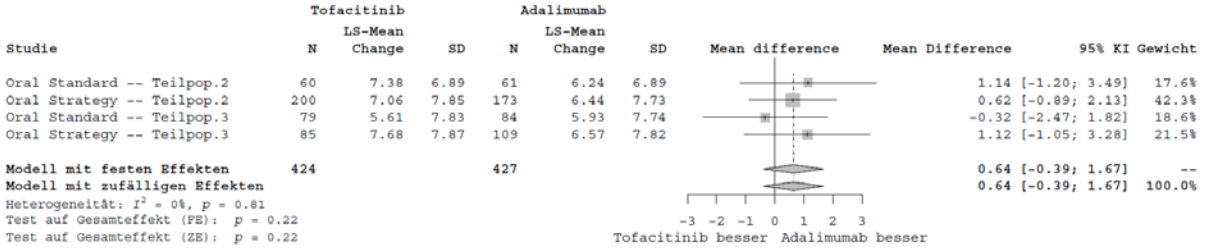


Abbildung 695: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

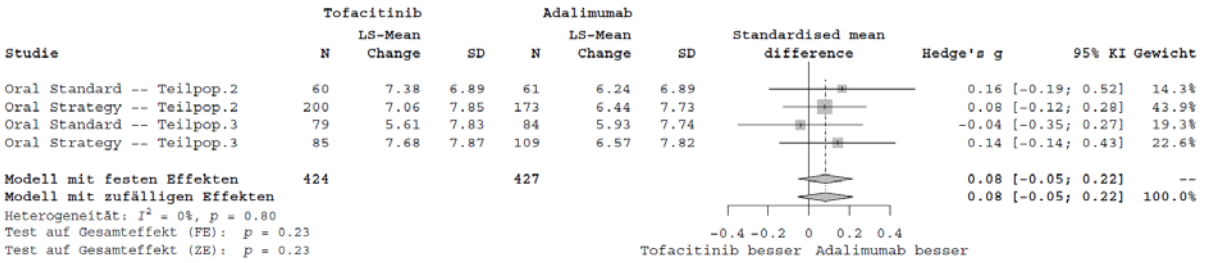


Abbildung 696: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

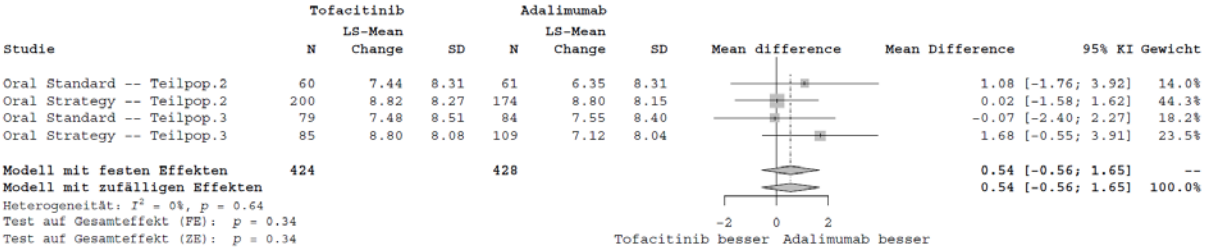


Abbildung 697: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

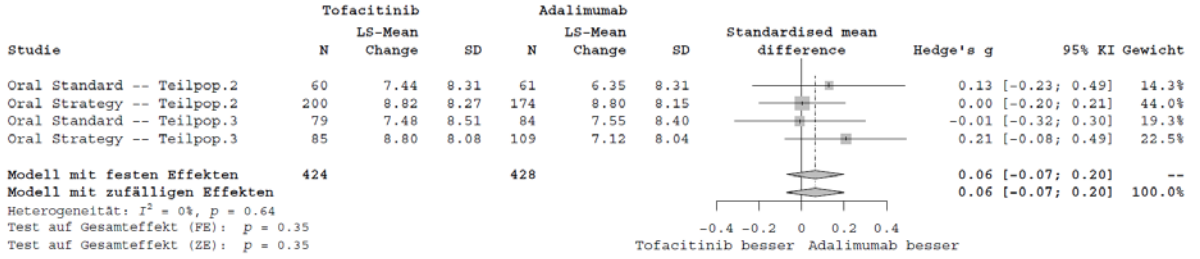


Abbildung 698: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

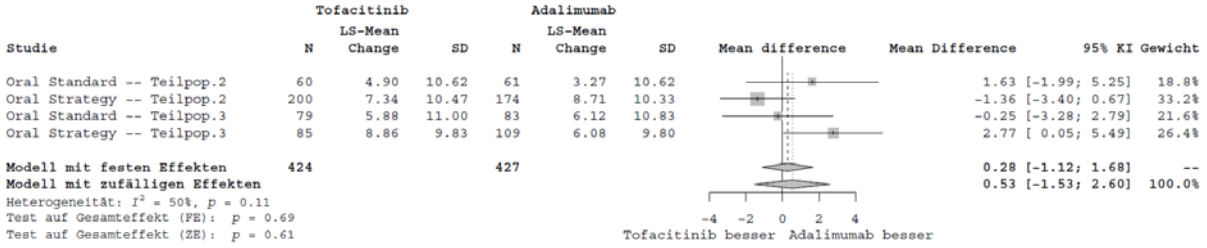


Abbildung 699: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

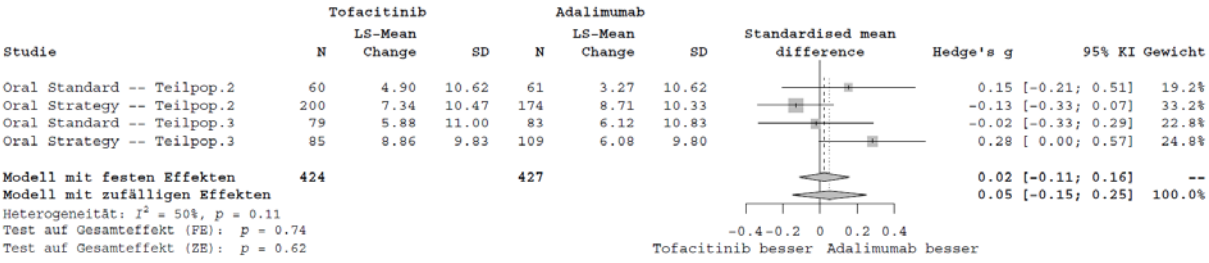


Abbildung 700: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

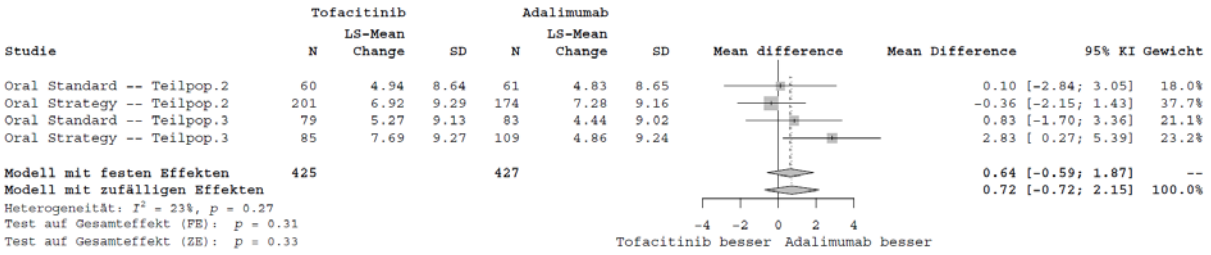


Abbildung 701: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

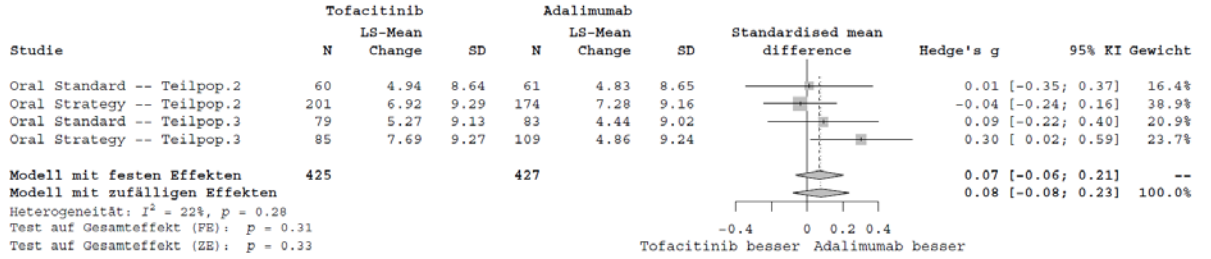


Abbildung 702: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

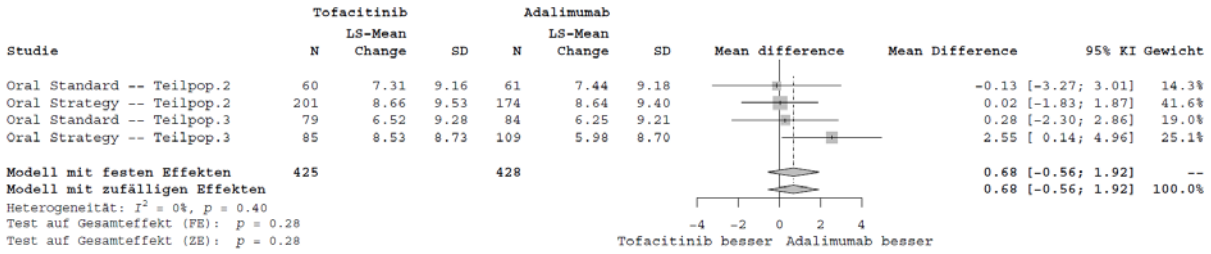


Abbildung 703: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

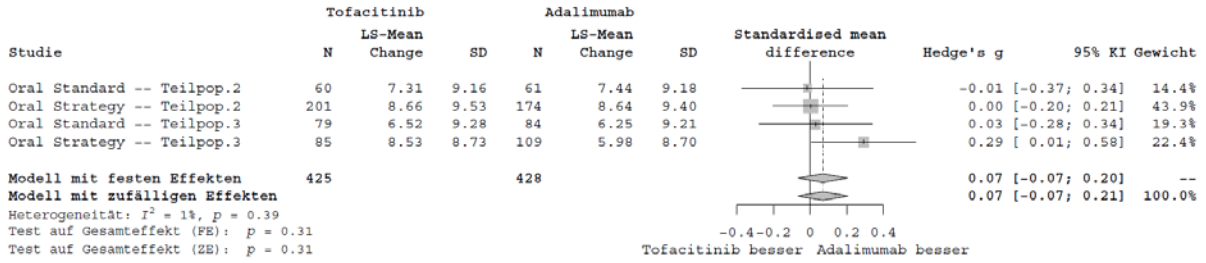


Abbildung 704: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate – RCT

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Als unerwünschte Ereignisse ("*adverse events*") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("*all causality*"), unerwünschten (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1, kodiert. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Als unerwünschte Ereignisse ("*adverse events*") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("*all causality*"), unerwünschten (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 19.1, kodiert. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

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

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

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten			
ORAL STANDARD	148/201 (73,6)	146/201 (72,6)	1,01 [0,90–1,14], p = 0,822 1,05 [0,68–1,64], p = 0,822 1,00% [-7,67%–9,66%], p = 0,822
ORAL STRATEGY	231/376 (61,4)	253/386 (65,5)	0,94 [0,84–1,04], p = 0,240 0,84 [0,62–1,13], p = 0,239 -4,11% [-10,94%–2,72%], p = 0,239
Meta-Analyse auf Basis RR			0,97 [0,89–1,05], p = 0,394 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX eine vergleichbare Ereignisrate an unerwünschten Ereignissen. Diese spiegelt sich folglich auch in keinem statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wider.

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

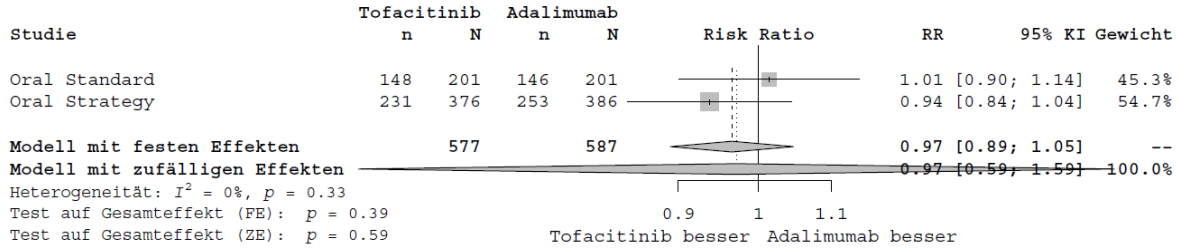


Abbildung 705: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

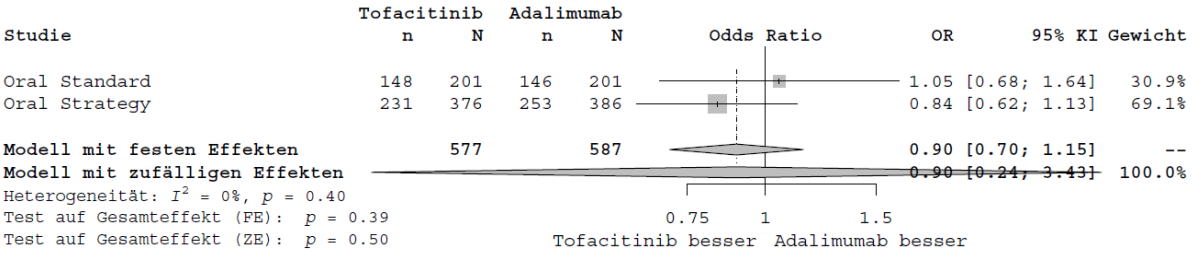


Abbildung 706: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

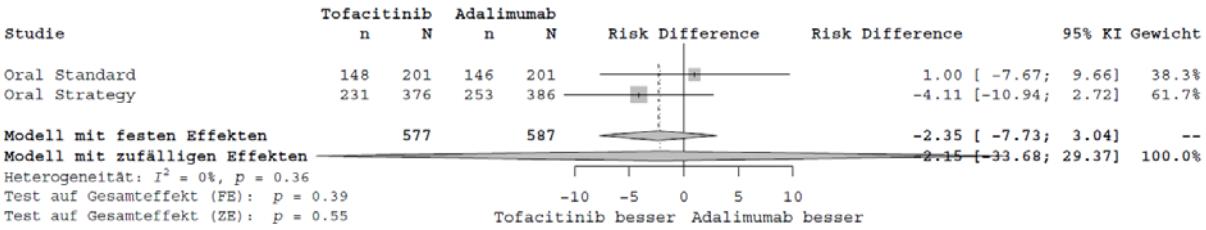


Abbildung 707: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

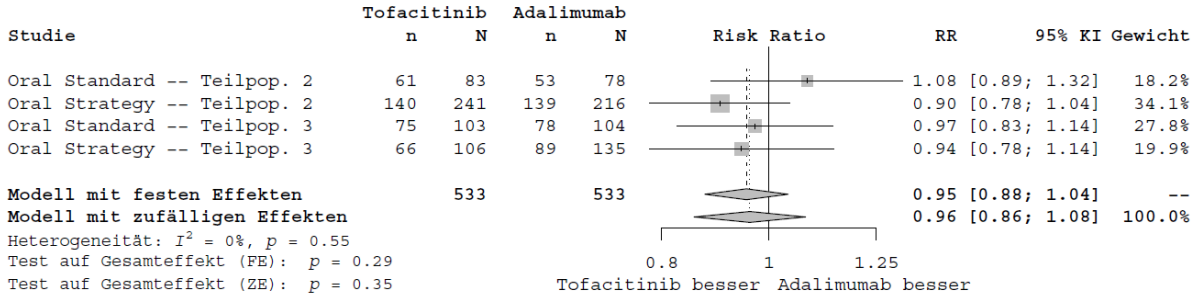


Abbildung 708: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

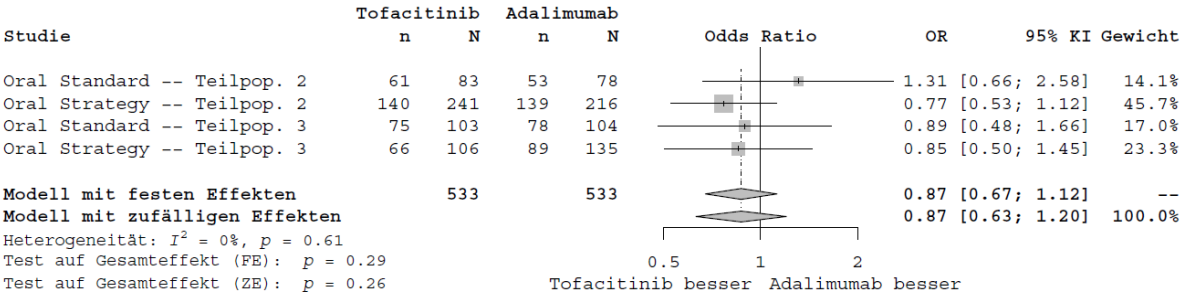


Abbildung 709: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

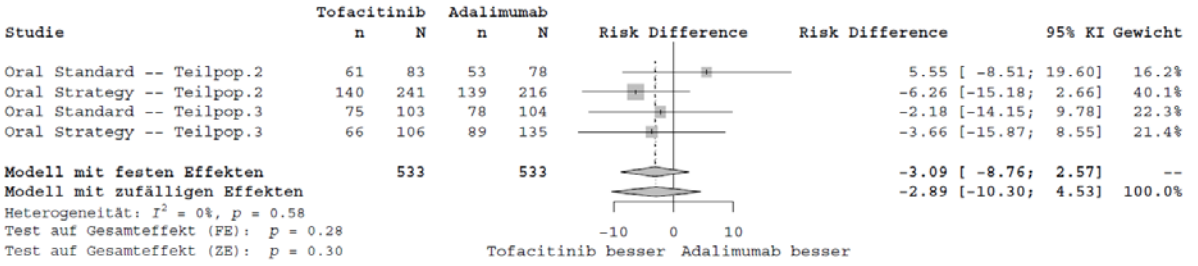


Abbildung 710: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ bis 12 Monate – RCT

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ wurden wie folgt selektiert: Eine Darstellung erfolgte für alle unerwünschten Ereignisse nach SOC/PT mit einer Häufigkeit für SOC (≥ 5 %) und PT (≥ 2 %), alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC/PT) mit einer Häufigkeit ≥ 0,5 %, die in einem der beiden Behandlungsarme auftraten und statistisch signifikante Unterschiede ergaben. Die Häufigkeiten, in der die entsprechenden Ereignisse auftreten mussten, wurden zwischen den beiden Studien angeglichen, um diese Operationalisierung ebenfalls im Rahmen der Meta-Analysen nutzen zu können. Unerwünschte Ereignisse nach SOC ≥ 5 % und PT ≥ 2 % • Gelenkschwellung (PT) bis 12 Monate • Hypertonie (PT) bis 12 Monate Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT ≥ 0,5 % • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC/PT) ≥ 0,5 % • Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate (nur in der Meta-Analyse statistisch signifikant) Ergänzend wurden alle SOC und PT dargestellt, welche eine Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm aufweisen, auch wenn diese keine statistisch signfikanten Unterschiede zeigen. • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate • Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate • Untersuchungen (SOC) bis 12 Monate • Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) bis 12 Monate • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bis 12 Monate Darüber hinaus wurden die folgenden neun SMQs analysiert, welche analog den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse von Medizinern als relevant erachtet und selektiert wurden, und bei Signifikanz dargestellt werden: • Schwere Erkrankung der Leber (SMQ) • Gastrointestinale Perforation (SMQ) • Hämatopoietische Zytopenien (SMQ)

Studie	Operationalisierung
	• Hämatopoietische Erythropenie (SMQ) • Hämotopoietische Leukopenie (SMQ) • Malignitäten (SMQ) • Maligne Lymphome (SMQ) • Maligne Tumore der Haut (SMQ) • Tumoren der Haut unspezifischer Malignität Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 19.1, kodiert. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ wurden wie folgt selektiert: Eine Darstellung erfolgte für alle unerwünschten Ereignisse nach SOC/PT mit einer Häufigkeit für SOC (≥ 5 %) und PT (≥ 2 %), alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC/PT) mit einer Häufigkeit ≥ 0,5 %, die in einem der beiden Behandlungsarme auftraten und statistisch signifikante Unterschiede ergaben. Die Häufigkeiten, in der die entsprechenden Ereignisse auftreten mussten, wurden zwischen den beiden Studien angeglichen, um diese Operationalisierung ebenfalls im Rahmen der Meta-Analysen nutzen zu können. Unerwünschte Ereignisse nach SOC ≥ 5 % und PT≥ 2 % • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) bis 12 Monate Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT ≥ 0,5 % • nicht zutreffend Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC/PT) ≥ 0,5 % • Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate (nur in der Meta-Analyse statistisch signifikant) Ergänzend wurden alle SOC und PT dargestellt, welche eine Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm aufweisen, auch wenn diese keine statistisch signfikanten Unterschiede zeigen. • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate • Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate • Untersuchungen (SOC) bis 12 Monate • Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate Darüber hinaus wurden die folgenden neun SMQs analysiert, welche analog den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse von Medizinern als relevant erachtet und selektiert wurden, und bei Signifikanz dargestellt werden:

Studie	Operationalisierung
	• Schwere Erkrankung der Leber (SMQ) • Gastrointestinale Perforation (SMQ) • Hämatopoietische Zytopenien (SMQ) • Hämatopoietische Erythropenie (SMQ) • Hämotopoietische Leukopenie (SMQ) • Malignitäten (SMQ) • Maligne Lymphome (SMQ) • Maligne Tumore der Haut (SMQ) • Tumoren der Haut unspezifischer Malignität Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 19.1, kodiert. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.[i]

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

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

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	21/201 (10,4)	23/201 (11,4)	0,91 [0,52–1,60], p = 0,749 0,90 [0,48–1,69], p = 0,749 -1,00% [-7,10%–5,11%], p = 0,749
ORAL STRATEGY	18/376 (4,8)	34/386 (8,8)	0,54 [0,31–0,95], p = 0,031 0,52 [0,29–0,94], p = 0,030 -4,02% [-7,58%–-0,46%], p = 0,027
Meta-Analyse auf Basis RR			0,69 [0,47–1,02], p = 0,066 I^2 = 40 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

Während sich in der Studie ORAL STANDARD eine vergleichbare Ereignisrate zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigte, traten in der Studie ORAL STRATEGY signifikant weniger allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) unter Tofacitinib+MTX bis Monat 12 auf (RR = 0,54 [0,31–0,95], p = 0,031).

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

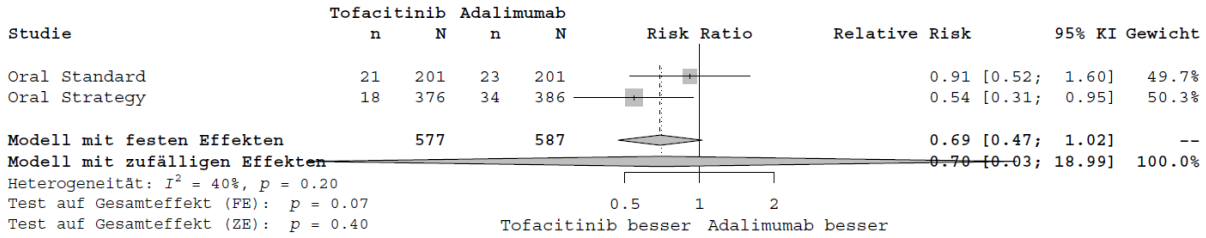


Abbildung 711: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

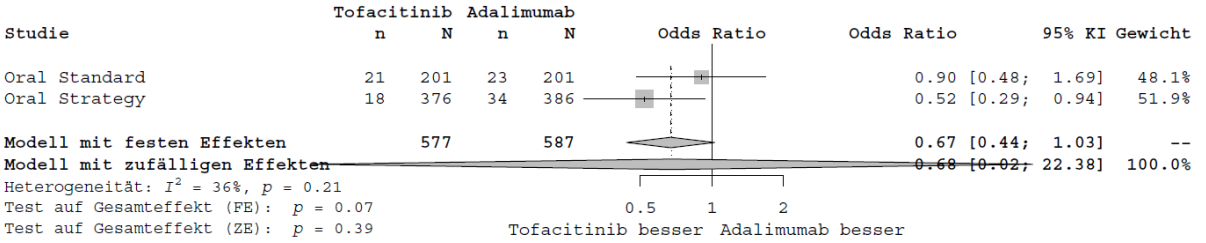


Abbildung 712: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

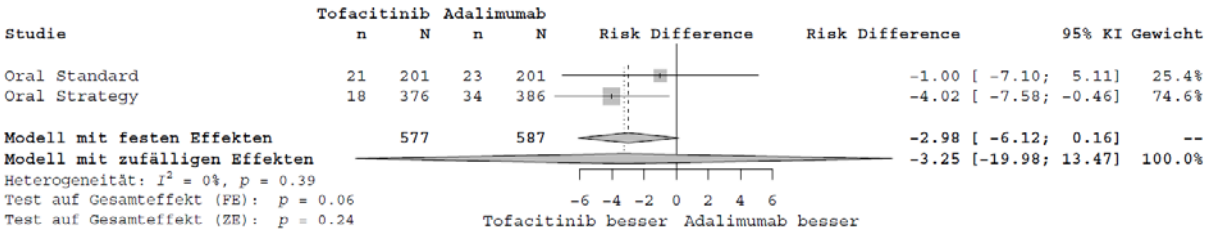


Abbildung 713: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Trotz des statistisch signifikanten Unterschiedes zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STARTEGY, ergab sich in der Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Signifikanzschwelle wurd bei moderater Heterogenität (I^2 = 40 %) knapp verpasst (RR = 0,69 [0,47–1,02], p = 0,066).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	11/201 (5,5)	3/201 (1,5)	3,67 [1,04–12,95], p = 0,044 3,82 [1,05–13,91], p = 0,042 3,98% [0,42%–7,54%], p = 0,029
ORAL STRATEGY	12/376 (3,2)	6/386 (1,6)	2,05 [0,78–5,41], p = 0,146 2,09 [0,78–5,62], p = 0,145 1,64% [-0,53%–3,80%], p = 0,138
Meta-Analyse auf Basis RR			2,60 [1,21–5,57], p = 0,014 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

Sowohl in der Studie ORAL STANDARD als auch in der Studie ORAL STRATEGY war die Ereignisrate an schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) höher unter Tofacitinib+MTX als unter Adalimumab+MTX. Während sich in der Studie ORAL STRATEGY kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt, ergab sich in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib.

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

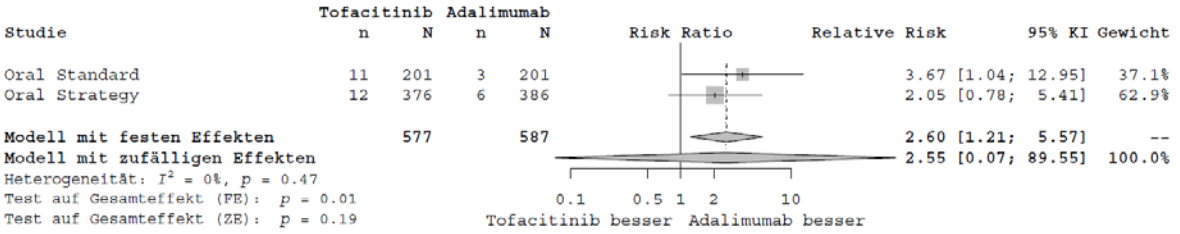


Abbildung 714: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

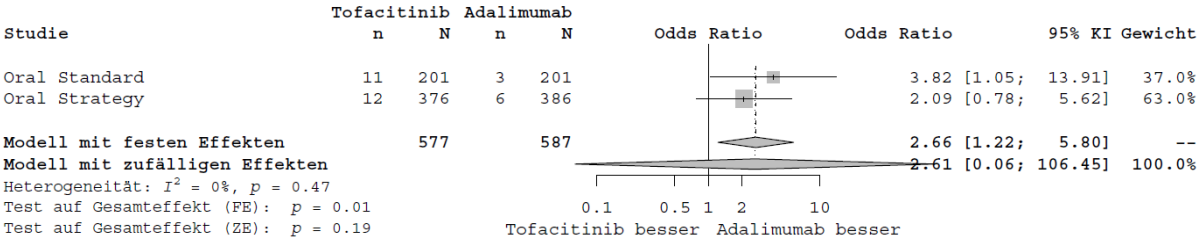


Abbildung 715: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

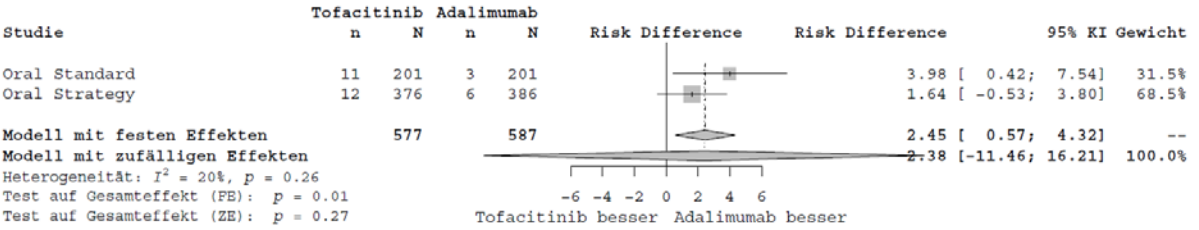


Abbildung 716: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Aufgrund der unterschiedlichen Ausschluss- bzw. Abbruchkriterien bei Lymphopenie sind die Patienten in beiden Studien einem unterschiedlichen Risiko für schwerwiegende Infektionen ausgesetzt. Die diesbezüglichen Vorgaben der Fachinformation sind nur in der ORAL Strategy adäquat umgesetzt. Die Meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse sollte daher für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt werden [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017].

Für den deutschen Versorgungskontext sind für diesen Endpunkt nur die Ergebnisse der ORAL STRATEGY relevant.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben: Skelettmuskulatur -, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	4/201 (2,0)	0,11 [0,01–2,05], p = 0,140 0,11 [0,01–2,04], p = 0,138 -1,98% [-4,13%–0,17%], p = 0,071
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	4/386 (1,0)	0,11 [0,01–2,11], p = 0,145 0,11 [0,01–2,10], p = 0,144 -1,03% [-2,16%–0,10%], p = 0,074
Meta-Analyse auf Basis RR			0,11 [0,01–0,89], p = 0,038 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

Sowohl in der Studie ORAL STANDARD als auch in der Studie ORAL STRATEGY traten unter Tofacitinib+MTX keine Abbrüche aufgrund von Skelettmuskulatur -, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis Monat 12 auf. In beiden Studien zeigten sich hingegen unter Adalimumab+MTX jeweils vier Abbrüche. Die geringere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX führte zu einem numerischen Vorteil, der allerdings keine statistische Signifikanz aufwies.

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

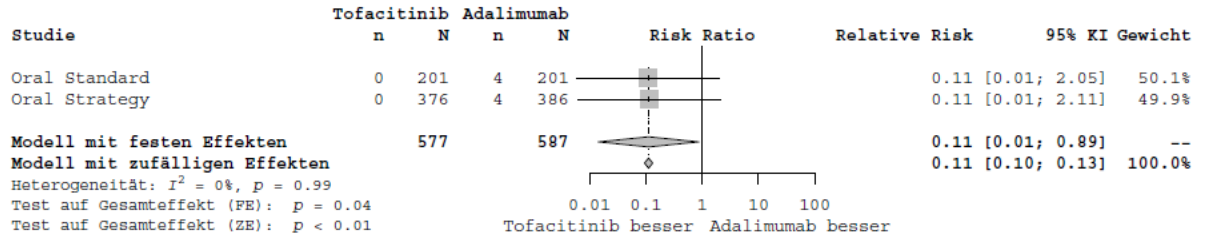


Abbildung 717: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

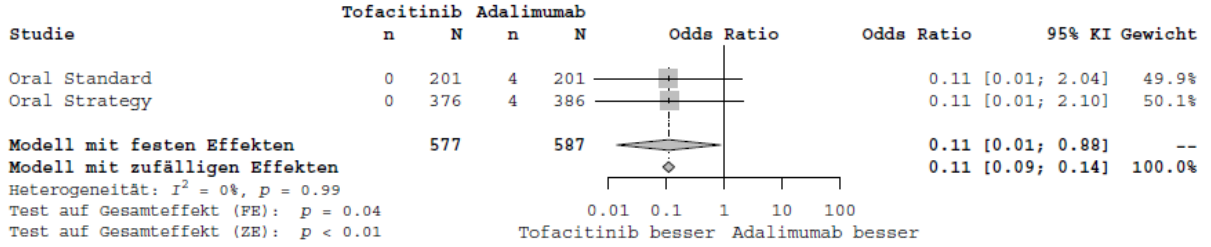


Abbildung 718: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

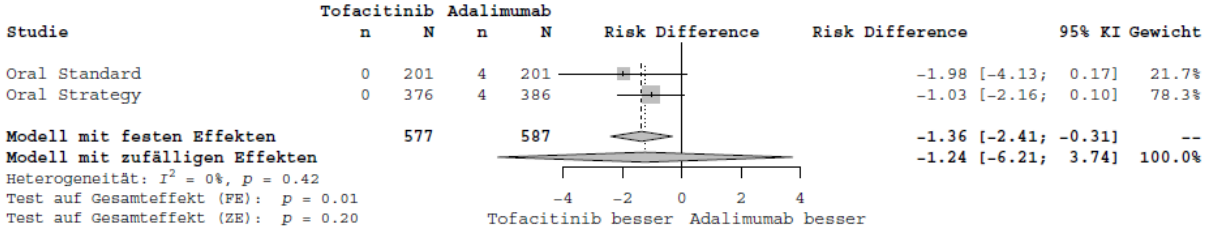


Abbildung 719: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Die geringeren Ereignisraten unter Tofacitinib+MTX hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) in den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY spiegelten sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Meta-Analyse wider (RR = 0,11 (95 %-KI [0,01–0,89]), p = 0,038; I^2 = 0 %).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Unerwünschtes Ereignis: Gelenkschwellung“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschtes Ereignis: Gelenkschwellung (PT) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	5/201 (2,5)	0,09 [0,01–1,63], p = 0,104 0,09 [0,00–1,61], p = 0,102 -2,48% [-4,82%–-0,13%], p = 0,039
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse auf Basis RR			nicht durchführbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In der Studie ORAL STANDARD trat bei keinem Patienten der Tofacitinib+MTX Behandlungsgruppe eine Gelenkschwellung auf. In der Vergleichsgruppe waren insgesamt 2,5 % der Patienten betroffen. Daraus ergab sich für die Risikodifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX (RD = -2,48% [-4,82%–-0,13%], p = 0,039). Dieser konnte anhand des relativen Risikos (p = 0,104) sowie der Odds Ratio (p = 0,102) nicht bestätigt werden.

Für die Studie ORAL STRATEGY wurde die definierte Inzidenz in Höhe von ≥ 2 % in einem der beiden Studienarme nicht erreicht. Folglich werden die Daten nicht dargestellt und die beiden Studien nicht im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Hypertonie“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschtes Ereignis – Hypertonie (PT) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	10/201 (5,0)	2/201 (1,0)	5,00 [1,11–22,53], p = 0,036 5,21 [1,13–24,08], p = 0,035 3,98% [0,68%–7,28%], p = 0,018
ORAL STRATEGY	11/376 (2,9)	9/386 (2,3)	1,25 [0,53–2,99], p = 0,609 1,26 [0,52–3,08], p = 0,609 0,59% [-1,68%–2,87%], p = 0,609
Meta-Analyse auf Basis RR			1,94 [0,94–4,00], p = 0,072 I^2 = 60 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

Während sich in der Studie ORAL STRATEGY eine vergleichbare Ereignisrate zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigte, traten in der Studie ORAL STANDARD signifikant mehr Hypertonien (PT) unter Tofacitinib+MTX bis Monat 12 auf (RR = 5,00 [1,11–22,53], p = 0,036).

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

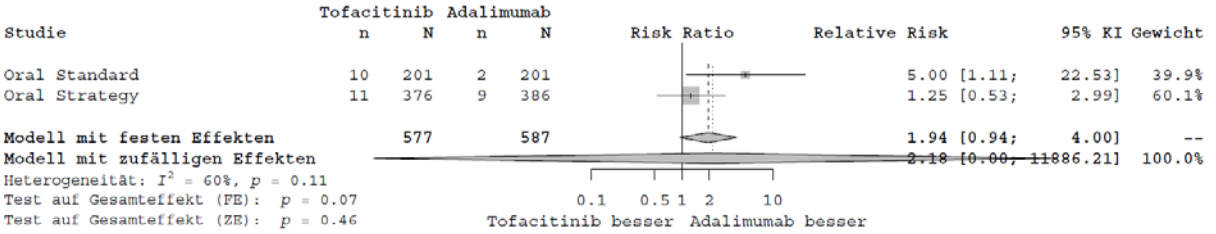


Abbildung 720: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Hypertonie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

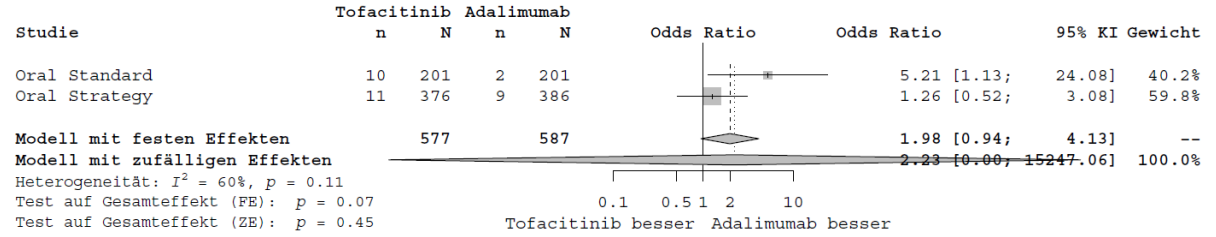


Abbildung 721: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Hypertonie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

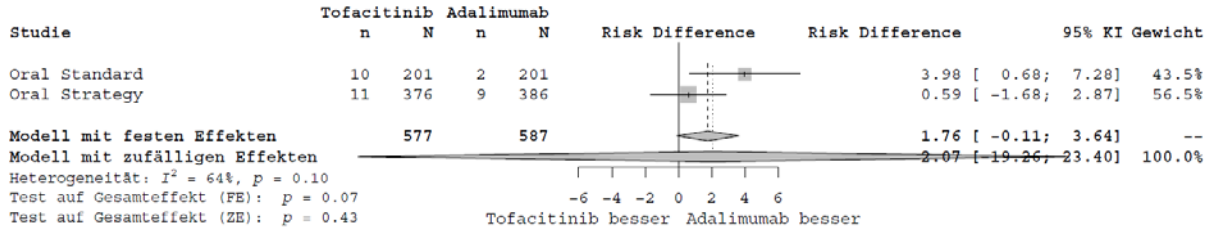


Abbildung 722: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Hypertonie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Trotz des statistisch signifikanten Unterschiedes zuungunsten von Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD, ergab sich in der Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Hypertonie“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Ergänzende Darstellung aller SOC und PT, welche eine Häufigkeit von mindestens 10 % in einem der Behandlungsarme aufweisen:

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	79/201 (39,3)	72/201 (35,8)	1,10 [0,85–1,41], p = 0,471 1,16 [0,77–1,74], p = 0,471 3,48% [-5,98%–12,94%], p = 0,471
ORAL STRATEGY	123/376 (32,7)	128/386 (33,2)	0,99 [0,81–1,21], p = 0,895 0,98 [0,72–1,33], p = 0,895 -0,45% [-7,12%–6,23%], p = 0,895
Meta-Analyse auf Basis RR			1,03 [0,88–1,20], p = 0,744 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigten sich bis Monat 12 vergleichbare Ereignisraten unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

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

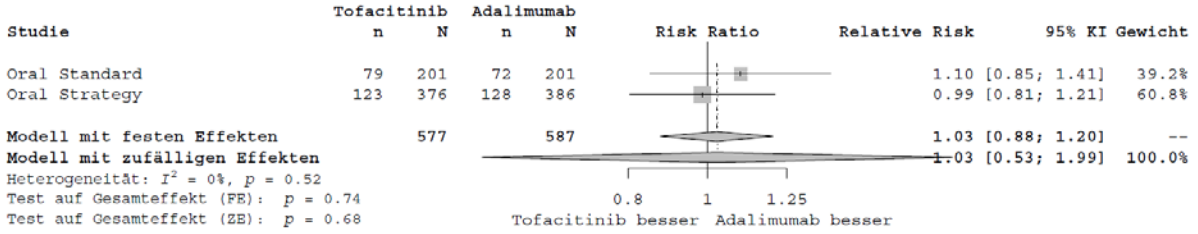


Abbildung 723: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

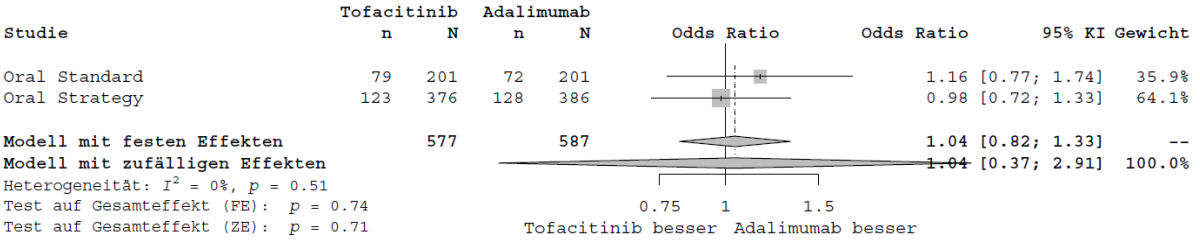


Abbildung 724: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

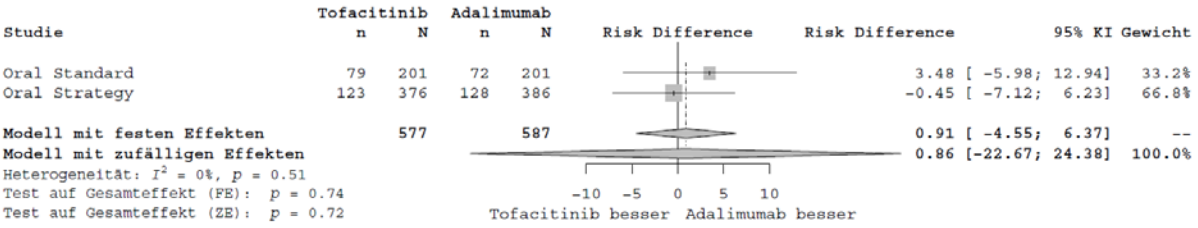


Abbildung 725: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschtes Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	40/201 (19,9)	38/201 (18,9)	1,05 [0,71–1,57], p = 0,801 1,07 [0,65–1,75], p = 0,801 1,00% [-6,74%–8,73%], p = 0,801
ORAL STRATEGY	65/376 (17,3)	54/386 (14,0)	1,24 [0,89–1,72], p = 0,211 1,28 [0,87–1,90], p = 0,211 3,30% [-1,86%–8,45%], p = 0,210
Meta-Analyse auf Basis RR			1,16 [0,90–1,50], p = 0,255 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigten sich bis Monat 12 vergleichbare Ereignisraten unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

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

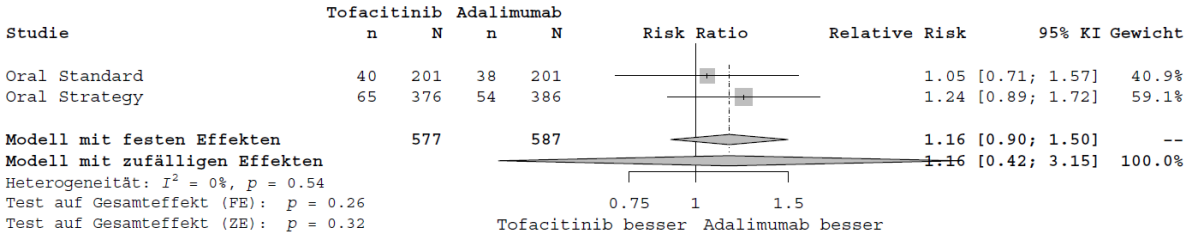


Abbildung 726: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

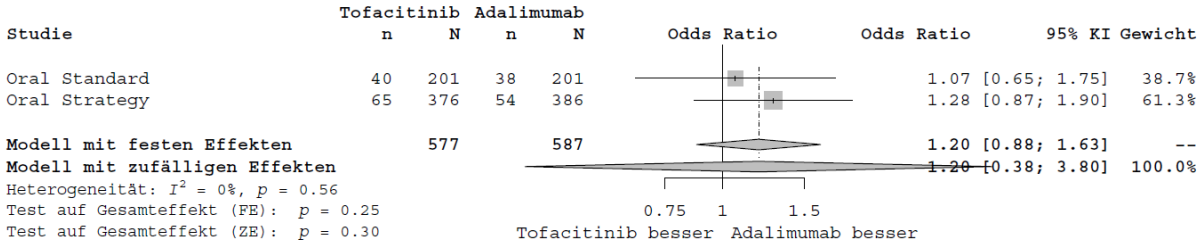


Abbildung 727: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

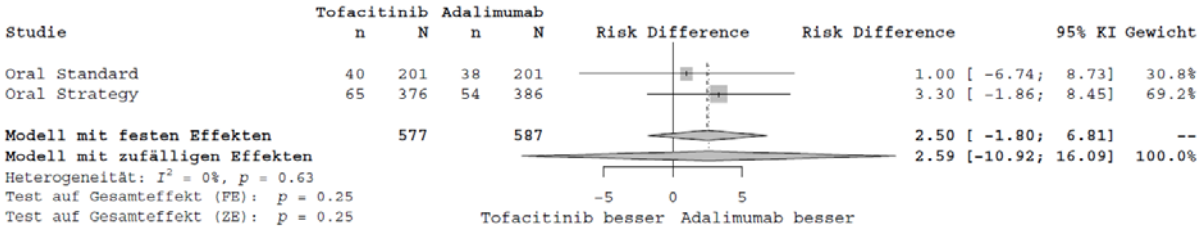


Abbildung 728: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Untersuchungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschtes Ereignis: Untersuchungen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	29/201 (14,4)	19/201 (9,5)	1,53 [0,89–2,63], p = 0,128 1,62 [0,87–2,99], p = 0,127 4,98% [-1,35%–11,30%], p = 0,123
ORAL STRATEGY	57/376 (15,2)	53/386 (13,7)	1,10 [0,78–1,56], p = 0,575 1,12 [0,75–1,68], p = 0,575 1,43% [-3,56%–6,42%], p = 0,575
Meta-Analyse auf Basis RR			1,22 [0,91–1,63], p = 0,187 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigten sich bis Monat 12 geringfügig höhere Ereignisraten unter Tofacitinib+MTX als unter Adalimumab+MTX. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

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

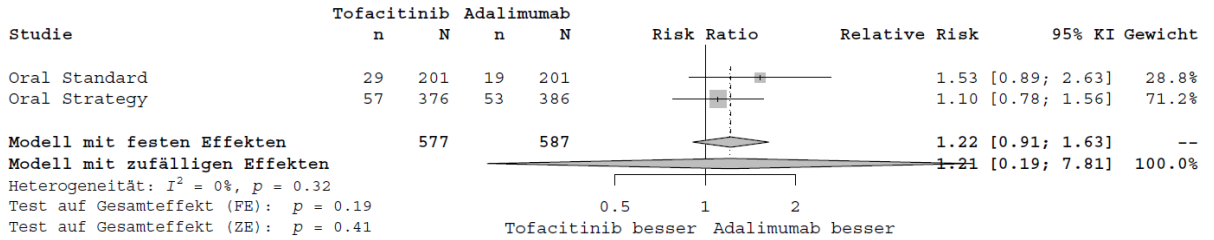


Abbildung 729: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Untersuchungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

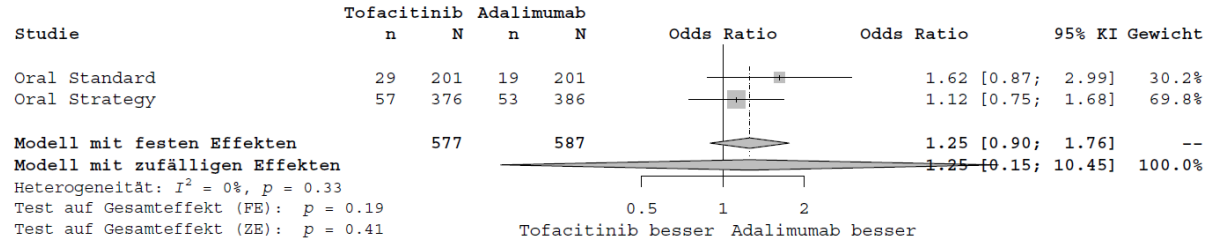


Abbildung 730: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Untersuchungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

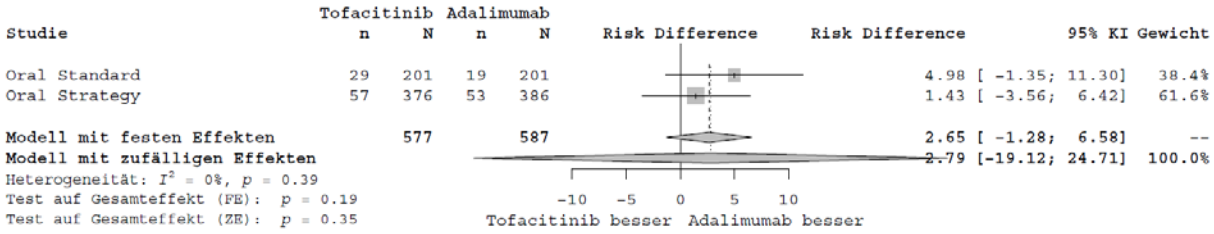


Abbildung 731: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Untersuchungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Untersuchungen“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschtes Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	28/201 (13,9)	35/201 (17,4)	0,80 [0,51–1,26], p = 0,338 0,77 [0,45–1,32], p = 0,338 -3,48% [-10,58%–3,62%], p = 0,336
ORAL STRATEGY	35/376 (9,3)	47/386 (12,2)	0,76 [0,51–1,16], p = 0,203 0,74 [0,47–1,18], p = 0,203 -2,87% [-7,26%–1,52%], p = 0,200
Meta-Analyse auf Basis RR			0,78 [0,57–1,06], p = 0,112 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigten sich bis Monat 12 geringfügig höhere Ereignisraten unter Adalimumab+MTX als unter Tofacitinib+MTX. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

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

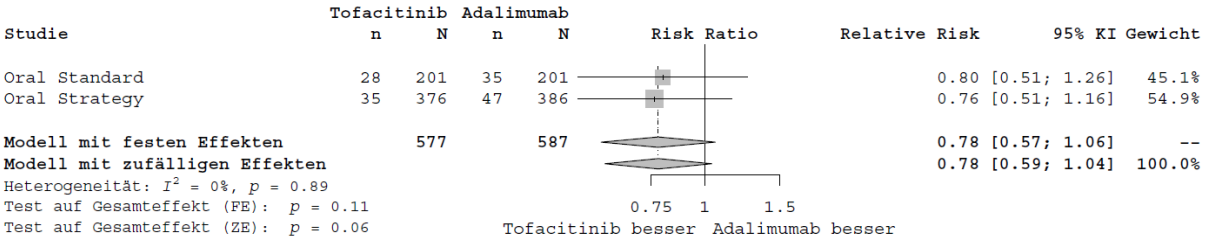


Abbildung 732: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

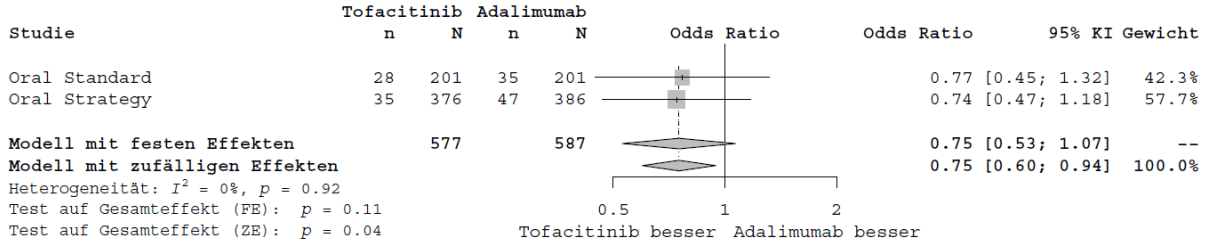


Abbildung 733: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

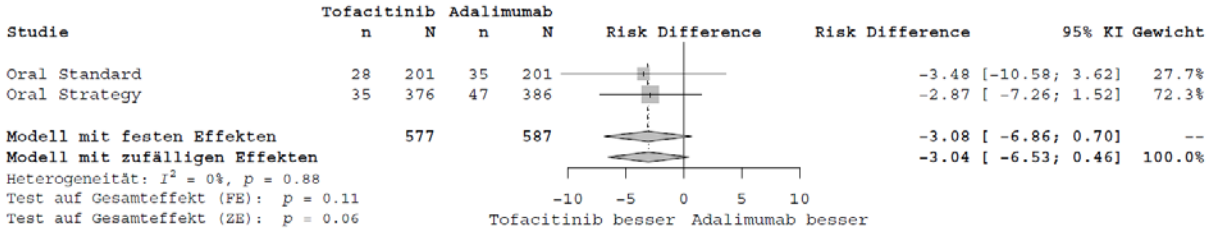


Abbildung 734: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	23/201 (11,4)	19/201 (9,5)	1,21 [0,68–2,15], p = 0,515 1,24 [0,65–2,35], p = 0,515 1,99% [-3,99%–7,97%], p = 0,514
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse auf Basis RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In der Studie ORAL STANDARD zeigten sich vergleichbare Ereignisraten zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Folglich ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Studie ORAL STRATEGY wurde die definierte Inzidenz in Höhe von ≥ 10 % in einem der beiden Studienarme nicht erreicht. Folglich werden die Daten nicht dargestellt und die beiden Studien nicht im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	21/201 (10,4)	24/201 (11,9)	0,88 [0,50–1,52], p = 0,635 0,86 [0,46–1,60], p = 0,635 -1,49% [-7,66%–4,67%], p = 0,635
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse auf Basis RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In der Studie ORAL STANDARD zeigten sich vergleichbare Ereignisraten zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Folglich ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Studie ORAL STRATEGY wurde die definierte Inzidenz in Höhe von ≥ 10 % in einem der beiden Studienarme nicht erreicht. Folglich werden die Daten nicht dargestellt und die beiden Studien nicht im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die statistisch nicht signifkanten SMQs:

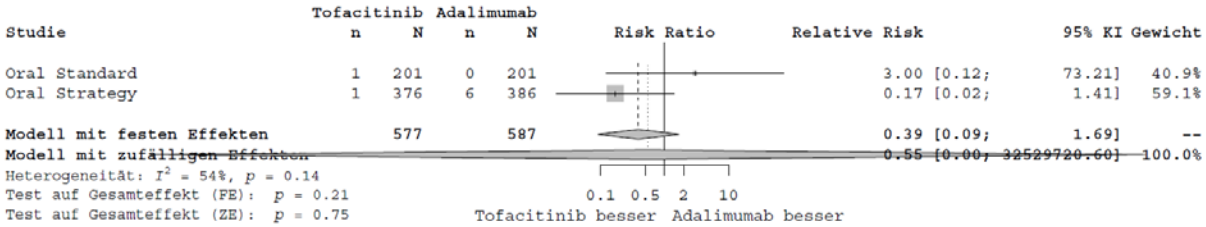


Abbildung 735: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Schwere Erkrankung der Leber“) für die Gesamtpopulation aus RCT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

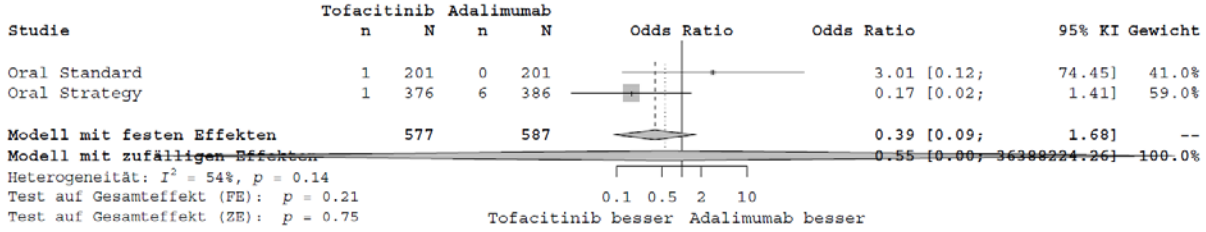


Abbildung 736: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Schwere Erkrankung der Leber“) für die Gesamtpopulation aus RCT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

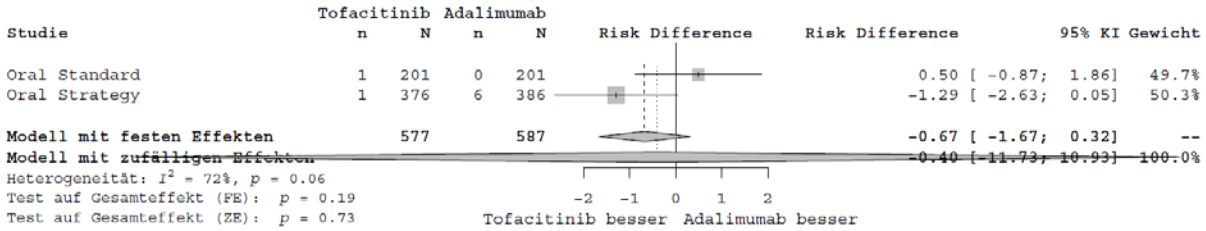


Abbildung 737: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Schwere Erkrankung der Leber“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

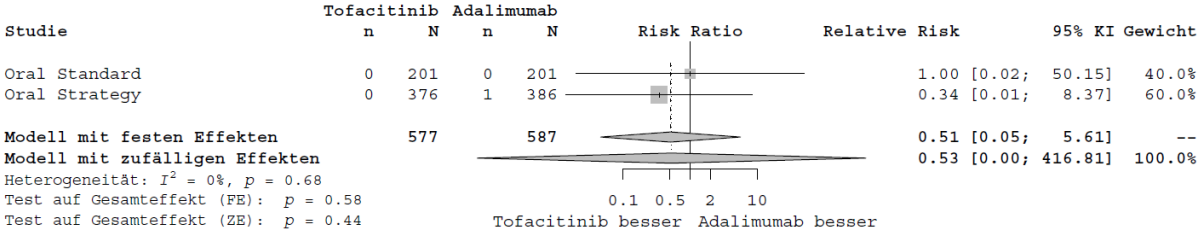


Abbildung 738: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Gastrointestinale Perforation“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

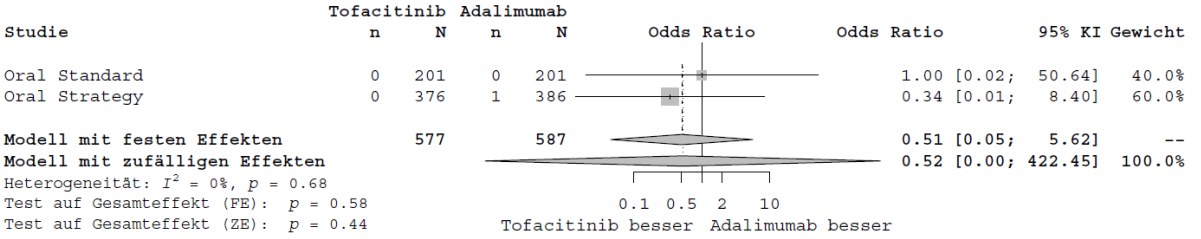


Abbildung 739: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Gastrointestinale Perforation“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

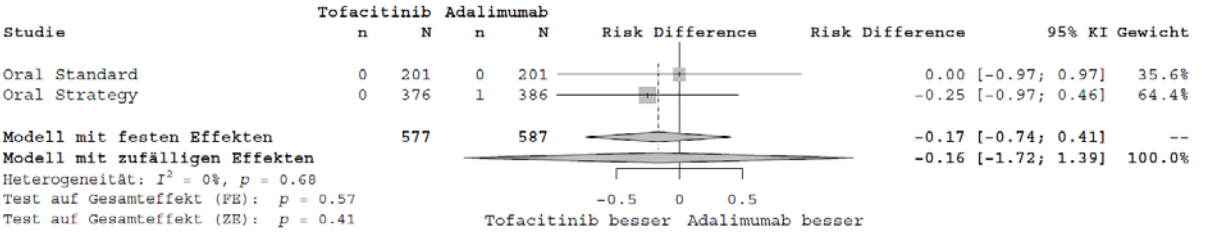


Abbildung 740: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Gastrointestinale Perforation“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

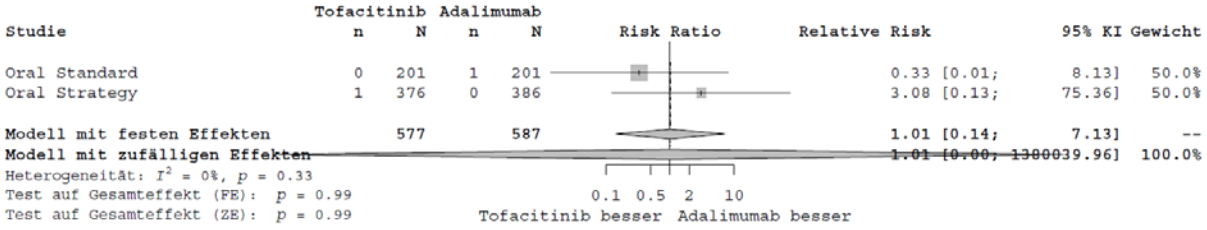


Abbildung 741: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Zytopenien“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

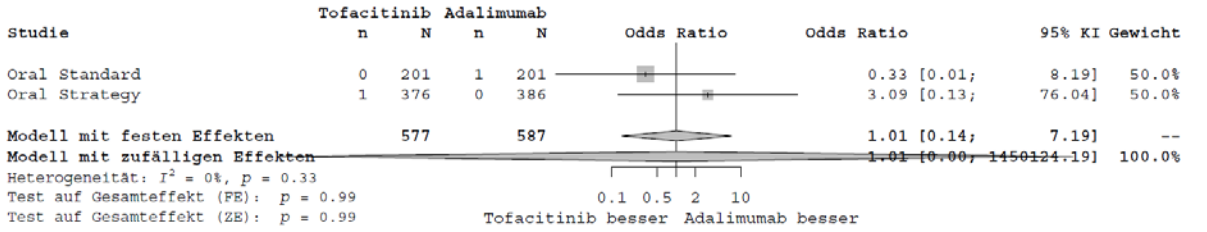


Abbildung 742: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Zytopenien“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

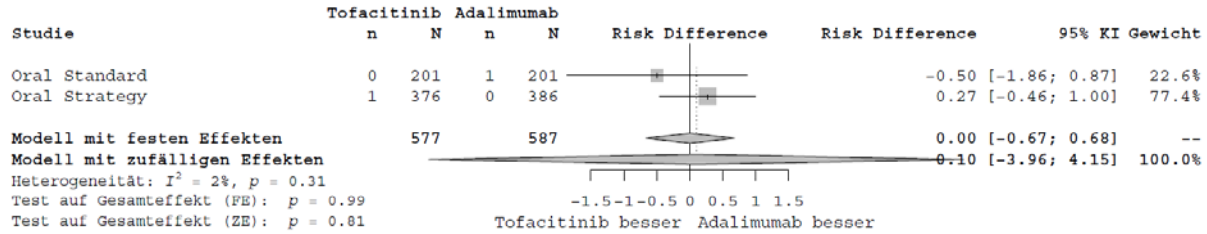


Abbildung 743: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Zytopenien“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

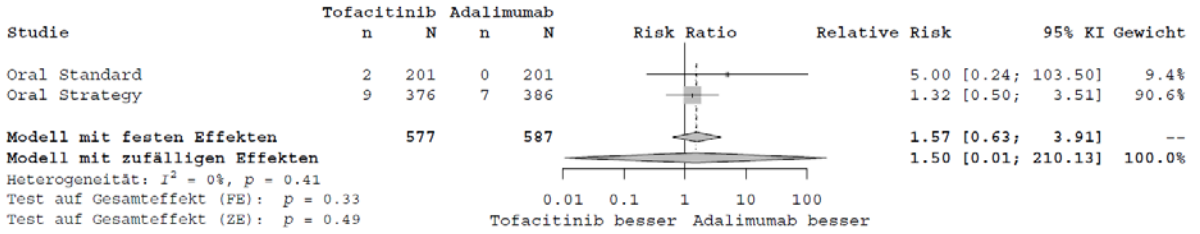


Abbildung 744: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Erythropenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

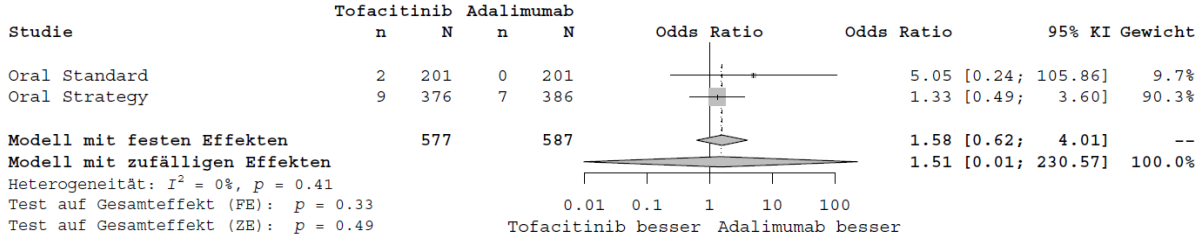


Abbildung 745: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Erythropenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

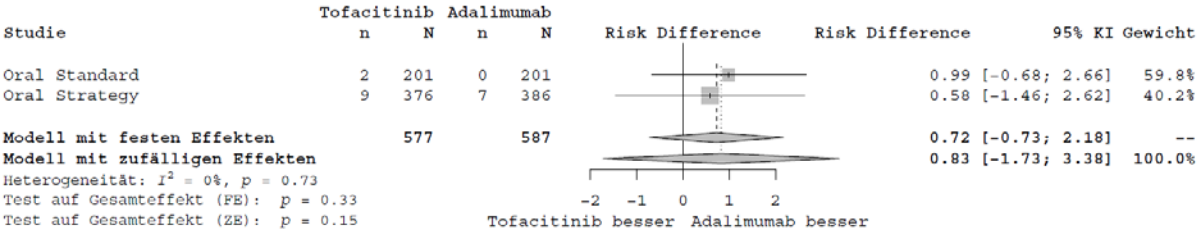


Abbildung 746: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Erythropenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

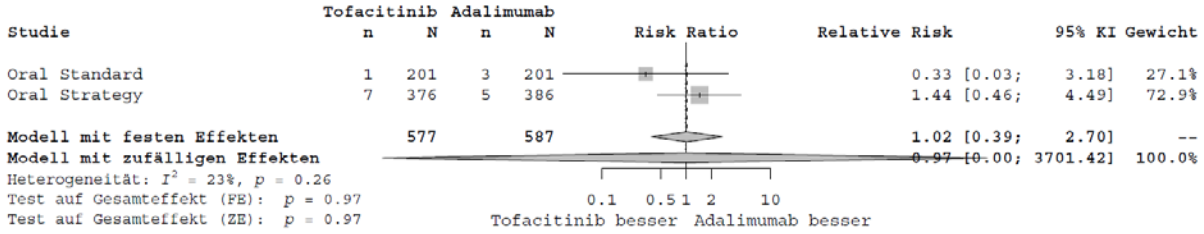


Abbildung 747: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Leukopenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

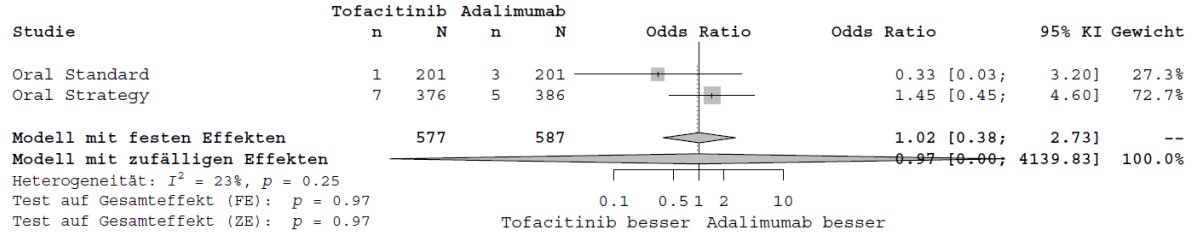


Abbildung 748: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Leukopenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

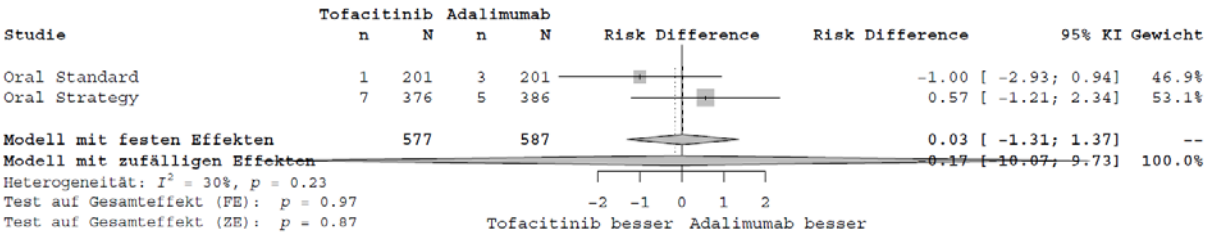


Abbildung 749: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Leukopenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

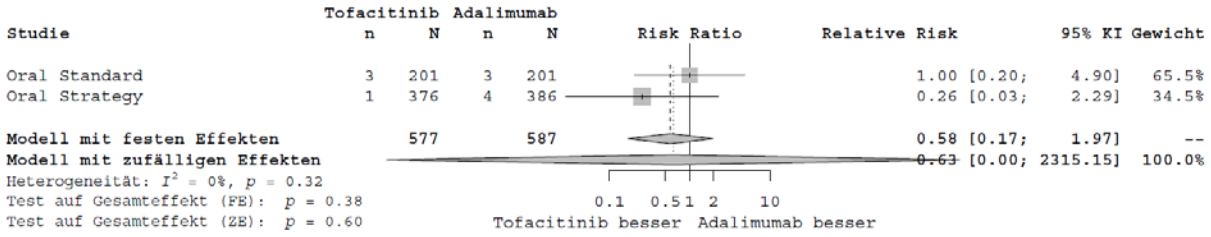


Abbildung 750: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Malignitäten“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

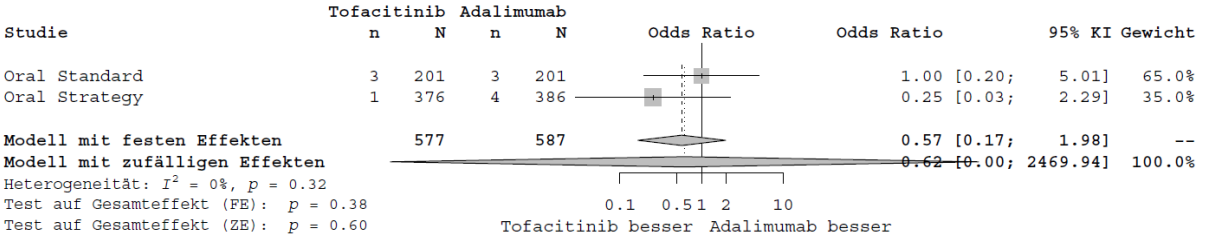


Abbildung 751: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Malignitäten“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

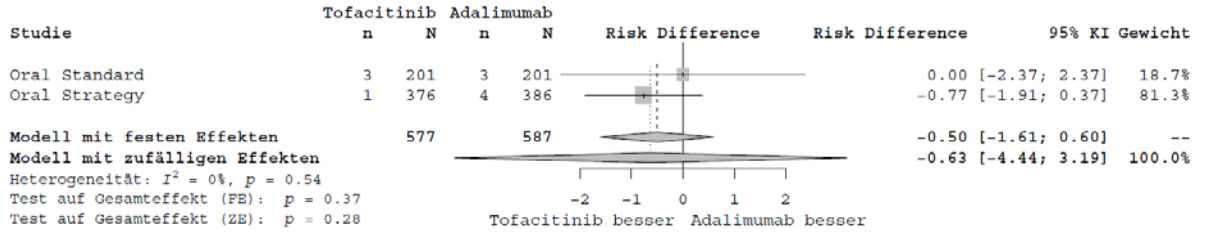


Abbildung 752: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Malignitäten“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

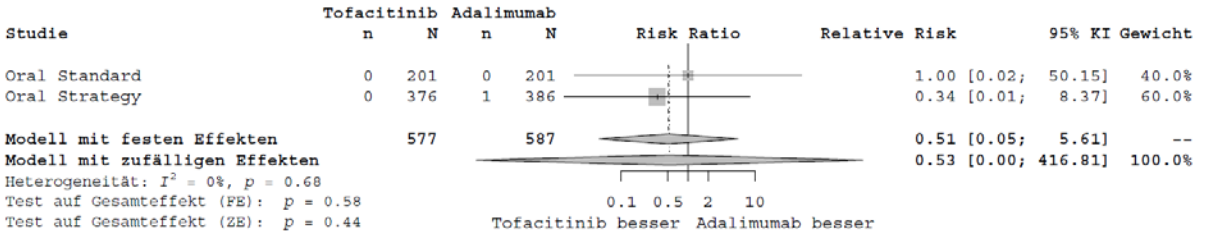


Abbildung 753: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Lymphome“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

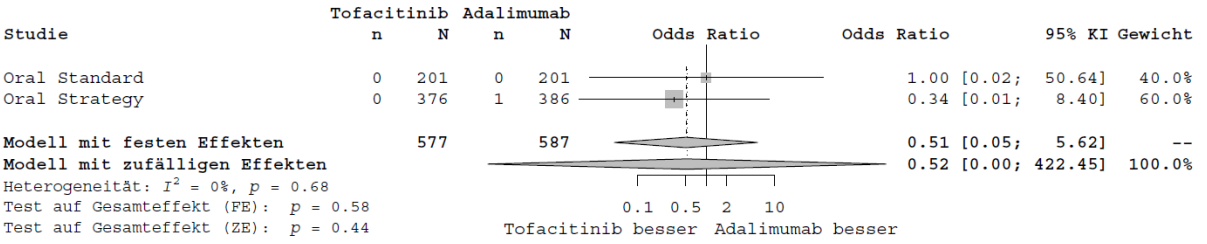


Abbildung 754: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Lymphome“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

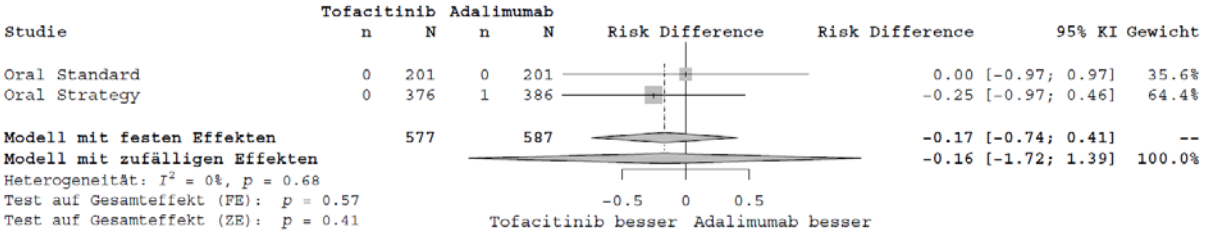


Abbildung 755: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Lymphome“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

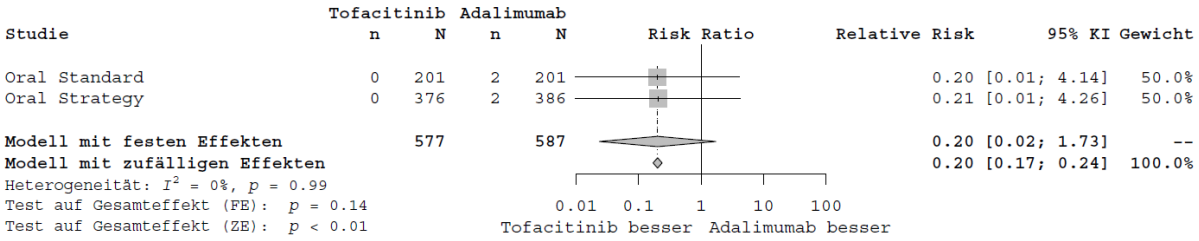


Abbildung 756: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Tumore der Haut“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

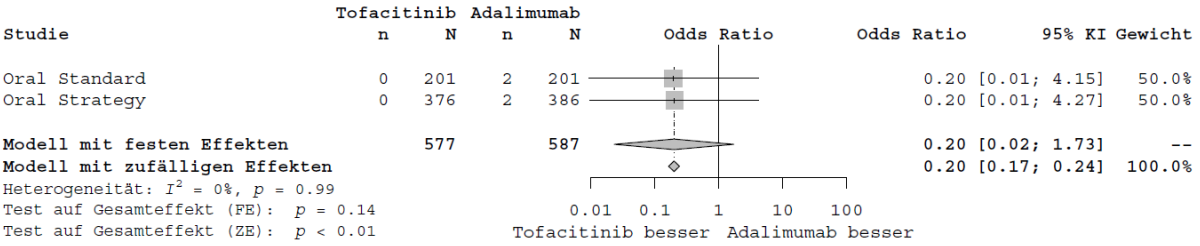


Abbildung 757: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Tumore der Haut“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

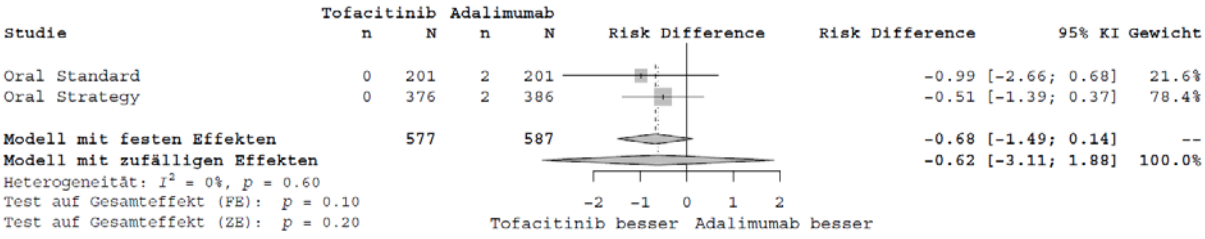


Abbildung 758: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Tumore der Haut“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

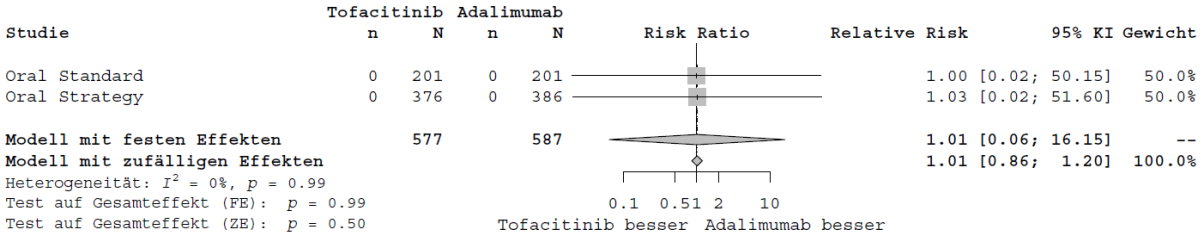


Abbildung 759: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Tumoren der Haut unspezifischer Malignität“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

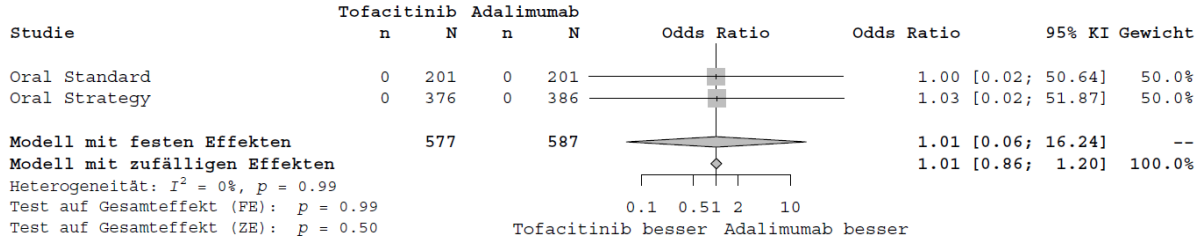


Abbildung 760: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Tumoren der Haut unspezifischer Malignität“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

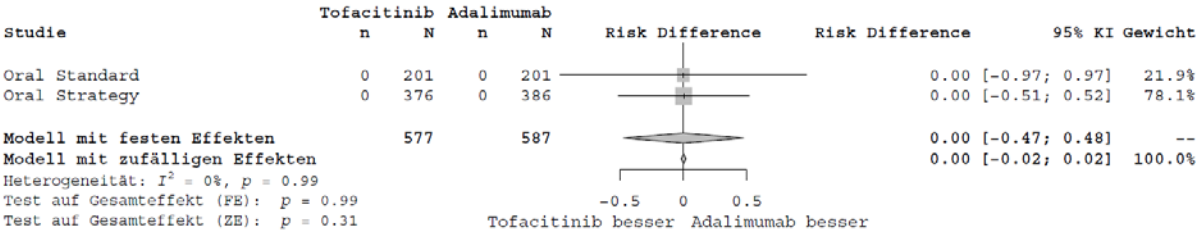


Abbildung 761: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Tumoren der Haut unspezifischer Malignität“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

4.3.1.3.1.4.3 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

4.3.1.3.1.4.3.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate“

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Schwere Infektionen” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Infections and Infestations,* und die zudem vom Prüfarzt als schwere Ereignisse eingestuft wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Schwere Infektionen” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Infections and Infestations,* und die zudem vom Prüfarzt als schwere Ereignisse eingestuft wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

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

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

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
„Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	9/201 (4,5)	2/201 (1,0)	4,50 [0,98–20,57], p = 0,052 4,66 [0,99–21,86], p = 0,051 3,48% [0,31%–6,65%], p = 0,031
ORAL STRATEGY	5/376 (1,3)	7/386 (1,8)	0,73 [0,23–2,29], p = 0,593 0,73 [0,23–2,32], p = 0,593 -0,48% [-2,25%–1,28%], p = 0,591
Meta-Analyse auf Basis RR			1,58 [0,69–3,63], p = 0,283 I^2 = 72 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In beiden Studien zeigte sich lediglich eine geringe Ereignisrate an schweren Infektionen. Die geringfügig höhere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD (4,5 % vs. 1,0 %), konnte in der Studie ORAL STRATEGY (1,3 % vs. 1,8 %) nicht beobachtet werden. Insgesamt ergab sich in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

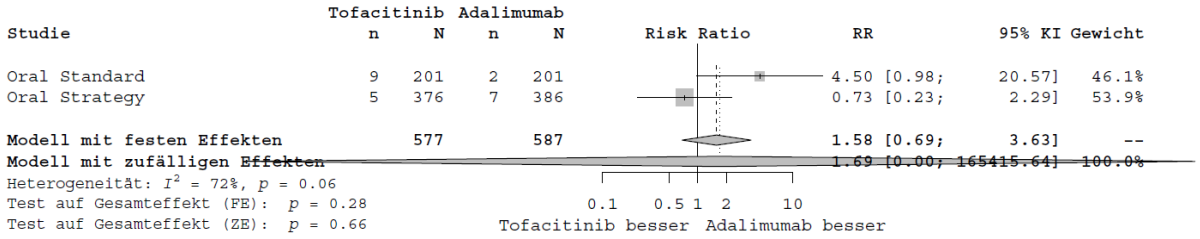


Abbildung 762: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

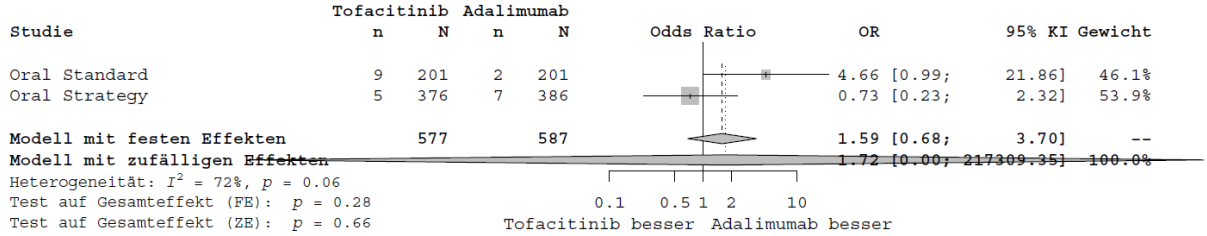


Abbildung 763: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

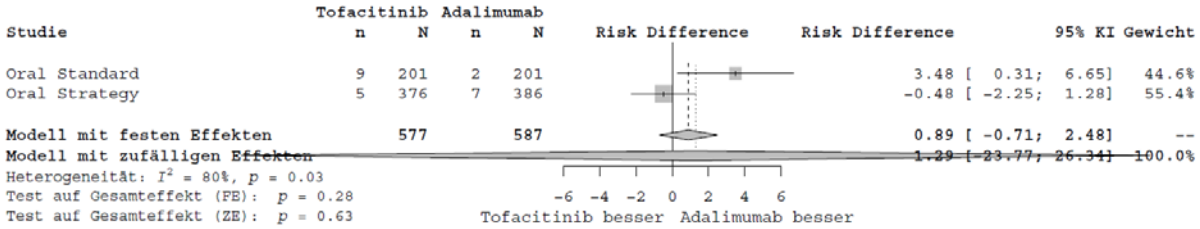


Abbildung 764: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

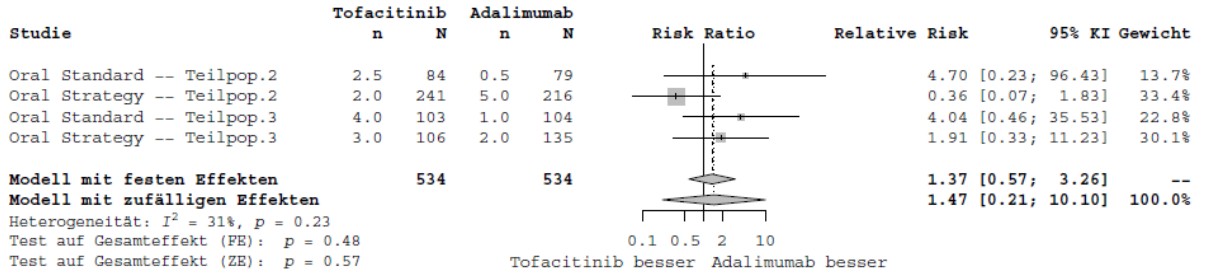


Abbildung 765: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

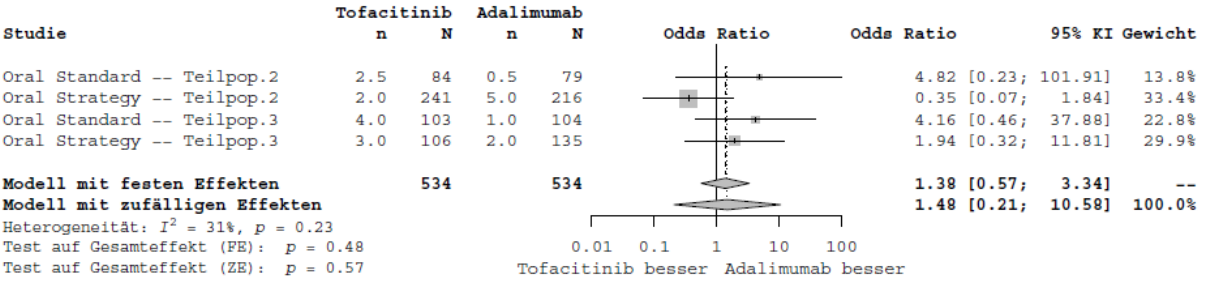


Abbildung 766: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

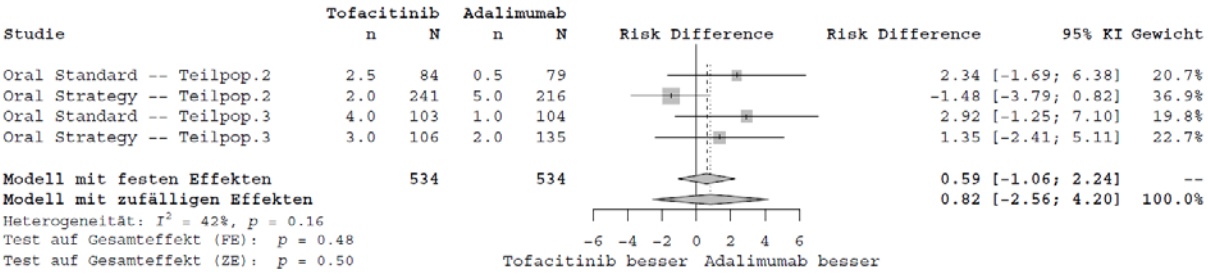


Abbildung 767: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.3.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Infections and Infestations*. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Infections and Infestations*. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

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

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

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	80/201 (39,8)	73/201 (36,3)	1,10 [0,85–1,41], p = 0,473 1,16 [0,77–1,73], p = 0,472 3,48% [-6,00%–12,97%], p = 0,472
ORAL STRATEGY	125/376 (33,2)	128/386 (33,2)	1,00 [0,82–1,23], p = 0,980 1,00 [0,74–1,36], p = 0,980 0,08% [-6,60%–6,77%], p = 0,980
Meta-Analyse auf Basis RR			1,04 [0,89–1,21], p = 0,652 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigt sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX eine vergleichbare Ereignisrate an jedweden Infektion und parasitären Erkrankungen. Folglich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

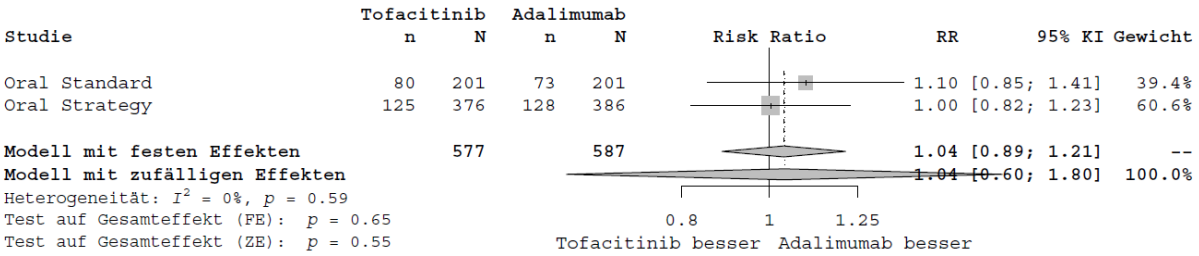


Abbildung 768: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

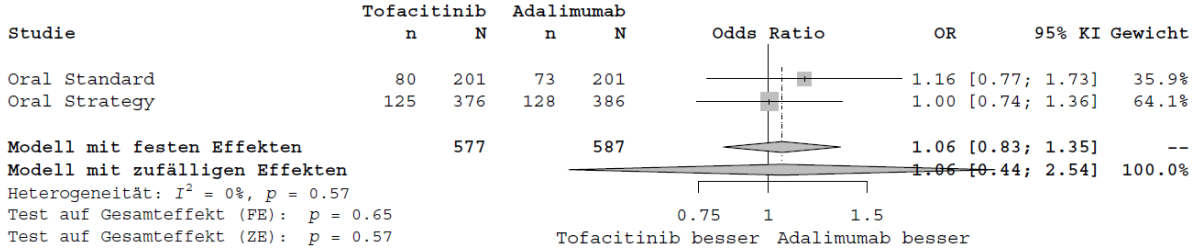


Abbildung 769: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

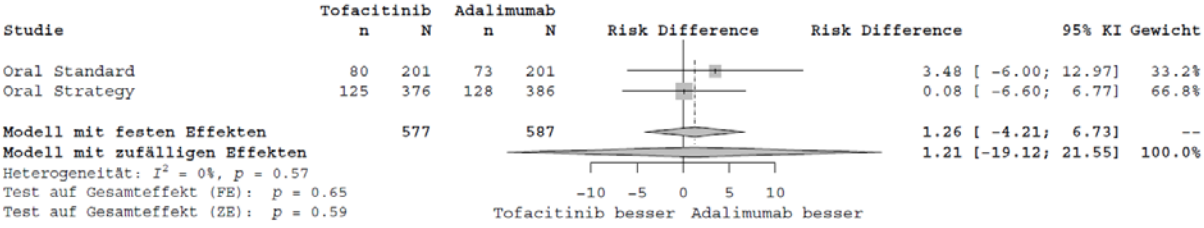


Abbildung 770: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

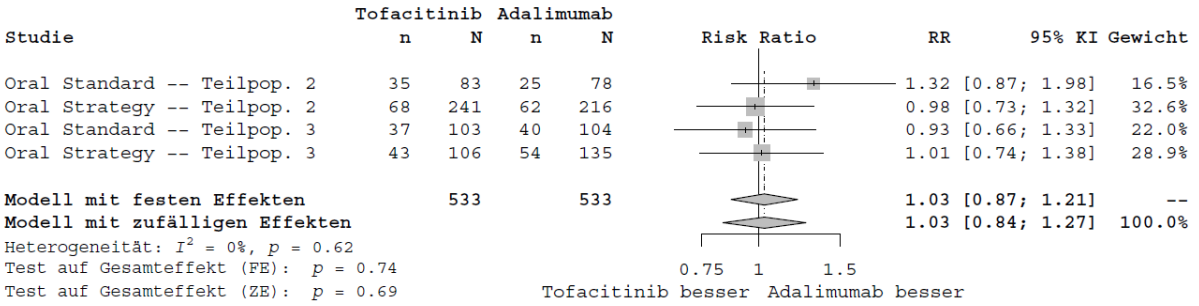


Abbildung 771: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

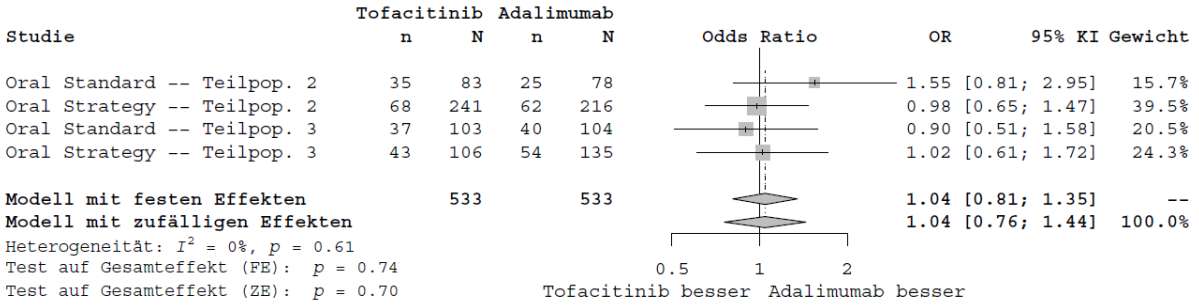


Abbildung 772: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

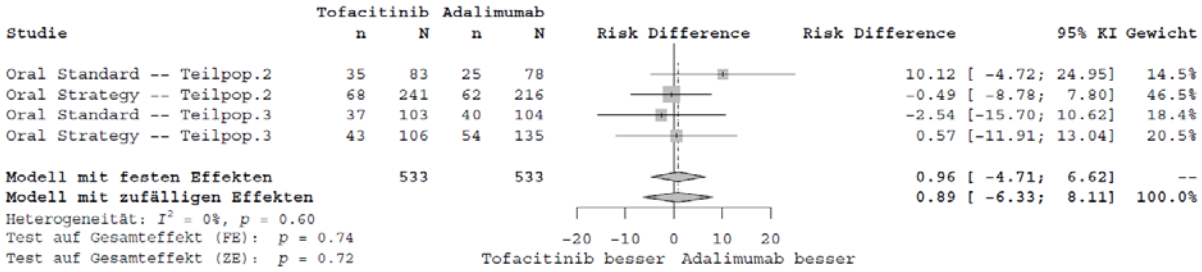


Abbildung 773: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.3.3 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Herpes Zoster” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Infections and Infestations,* und die zudem als Herpes Zoster adjudiziert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Herpes Zoster” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Infections and Infestations,* und die zudem als Herpes Zoster adjudiziert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

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

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

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	6/201 (3,0)	5/201 (2,5)	1,20 [0,37–3,87], p = 0,760 1,21 [0,36–4,02], p = 0,760 0,50% [-2,69%–3,69%], p = 0,760
ORAL STRATEGY	8/376 (2,1)	6/386 (1,6)	1,37 [0,48–3,91], p = 0,558 1,38 [0,47–4,01], p = 0,557 0,57% [-1,34%–2,48%], p = 0,557
Meta-Analyse auf Basis RR			1,29 [0,59–2,82], p = 0,521 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigt sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX eine vergleichbare Ereignisrate an Herpes Zoster Infektionen. Folglich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

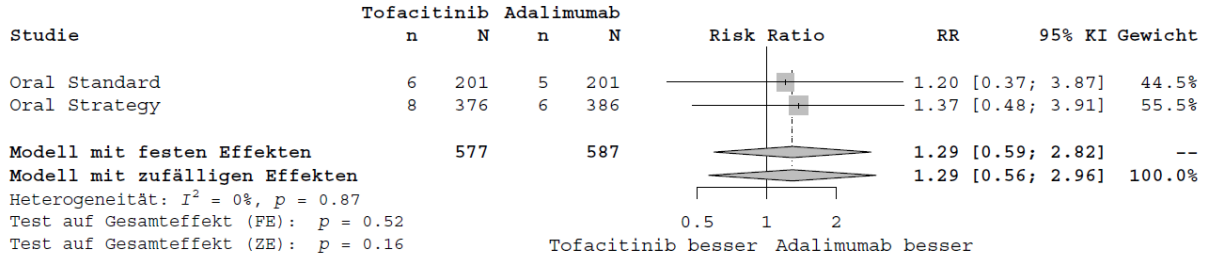


Abbildung 774: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

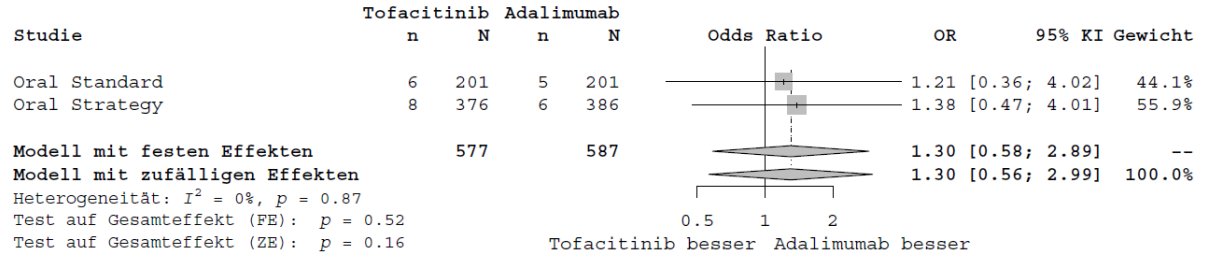


Abbildung 775: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

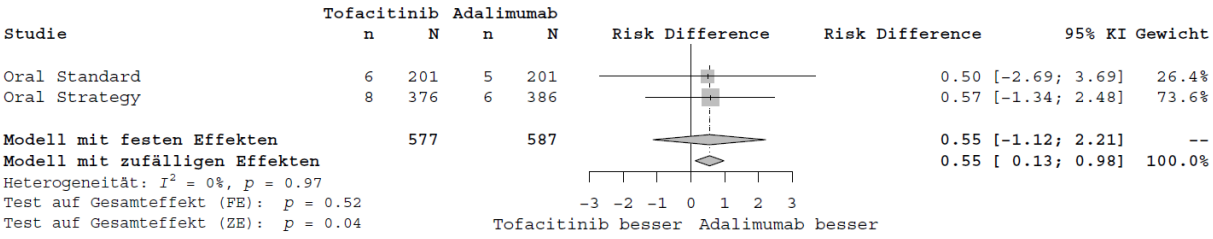


Abbildung 776: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

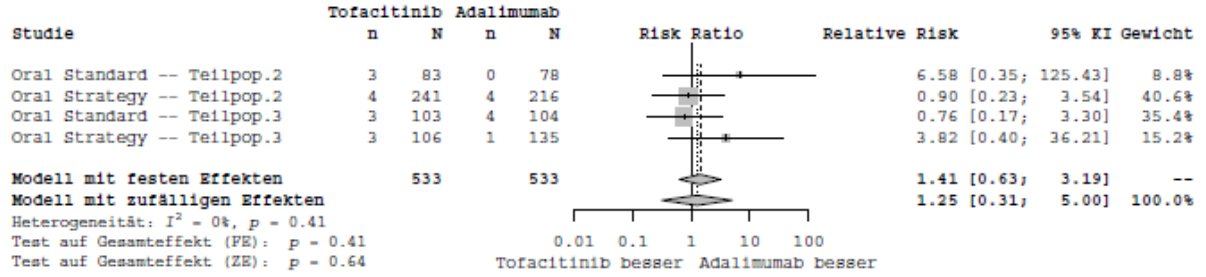


Abbildung 777: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

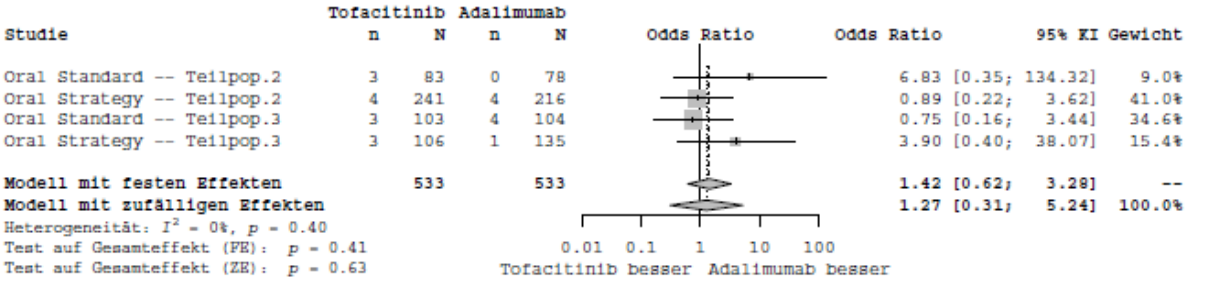


Abbildung 778: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

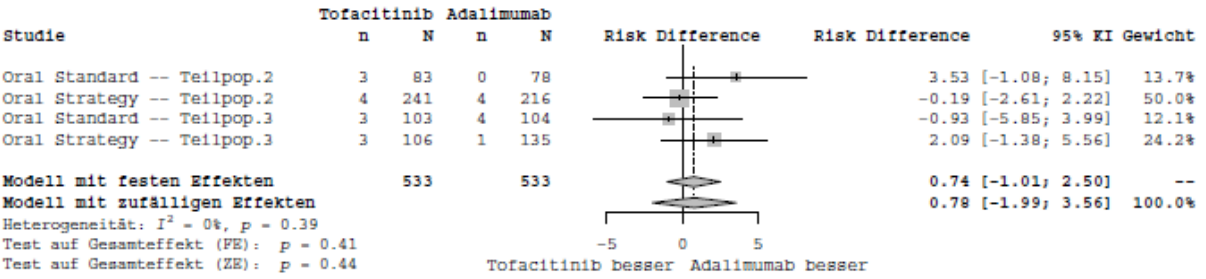


Abbildung 779: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.3.4 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Tuberkulose” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Infections and Infestations,* und die zudem als Tuberkulose adjudiziert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Tuberkulose” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Infections and Infestations,* und die zudem als Tuberkulose adjudiziert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

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

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

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	0/201 (0,0)	1,00 [0,02–50,15], p = 1,000[a] 1,00 [0,02–50,64], p = 1,000[a] 0,00% [-0,97%–0,97%], p = 1,000[a]
ORAL STRATEGY	2/376 (0,5)	0/386 (0,0)	5,13 [0,25–106,56], p = 0,291[a] 5,16 [0,25–107,84], p = 0,290[a] 0,53% [-0,36%–1,43%], p = 0,242[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			3,05 [0,32–29,13], p = 0,332 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigt sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX eine vergleichbare Ereignisrate an Tuberkulose Infektionen. Folglich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

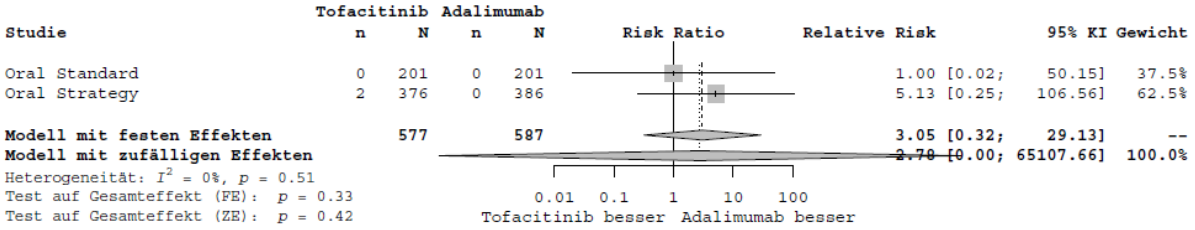


Abbildung 780: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

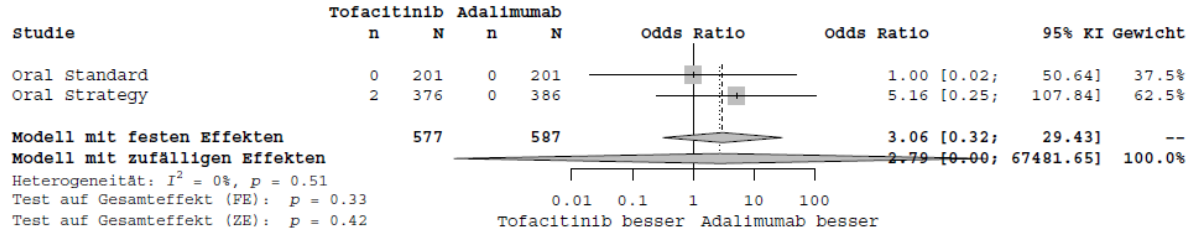


Abbildung 781: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

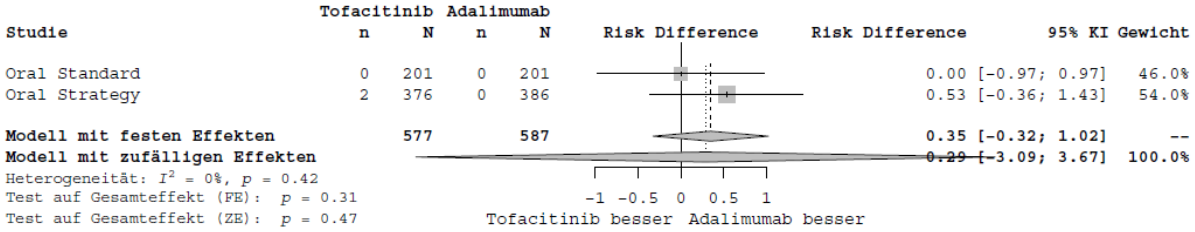


Abbildung 782: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

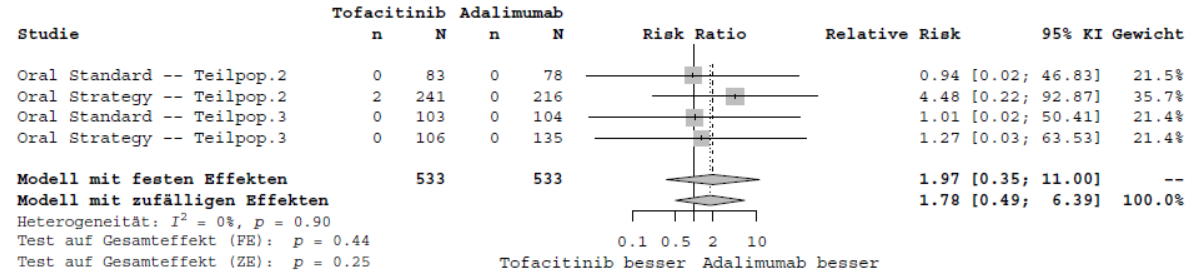


Abbildung 783: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

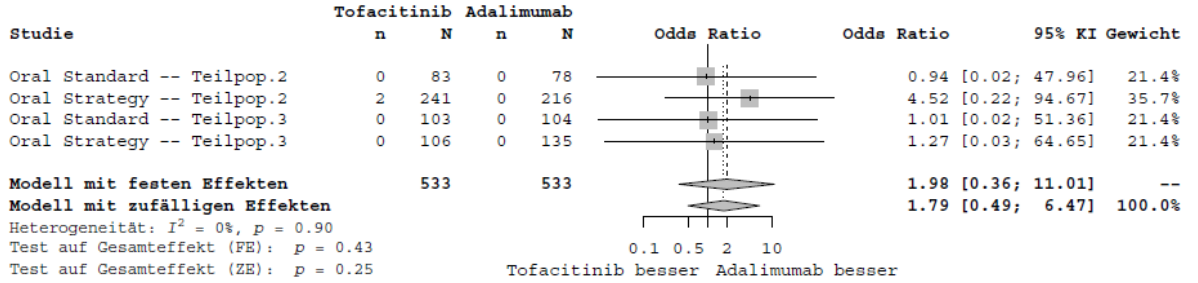


Abbildung 784: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

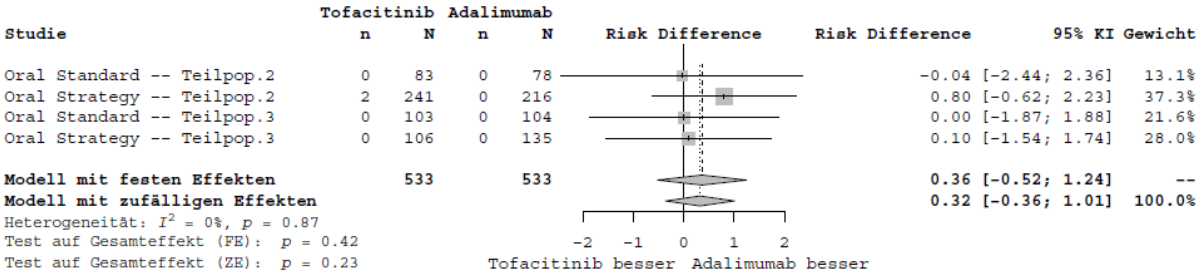


Abbildung 785: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.3.5 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate“

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Nicht-Melanom Hautkrebs” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class*: • *Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl. Cysts and Polyps),* und die mit dem *High Level Group Term*: • *Skin Neoplasms Malignant and Unspecified,* und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: • *Non Melanoma Skin Cancer-Other oder Basal Cell Carcinoma oder Squamous Cell Carcinoma kodiert wurden.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Nicht-Melanom Hautkrebs” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class*: • *Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl. Cysts and Polyps),* und die mit dem *High Level Group Term*: • *Skin Neoplasms Malignant and Unspecified,* und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: • *Non Melanoma Skin Cancer-Other oder Basal Cell Carcinoma oder Squamous Cell Carcinoma kodiert wurden.* Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

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

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

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	2/201 (1,0)	0,20 [0,01–4,14], p = 0,298[a] 0,20 [0,01–4,15], p = 0,297[a] -0,99% [-2,66%–0,68%], p = 0,246[a]
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	1/386 (0,3)	0,34 [0,01–8,37], p = 0,511[a] 0,34 [0,01–8,40], p = 0,511[a] -0,25% [-0,97%–0,46%], p = 0,488[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			0,25 [0,03–2,25], p = 0,218 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigt sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX eine vergleichbare Ereignisrate an Nicht-Melanom Hautkrebs Folglich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

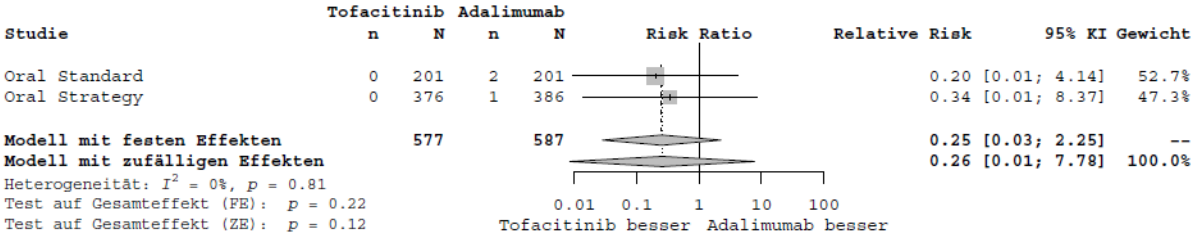


Abbildung 786: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

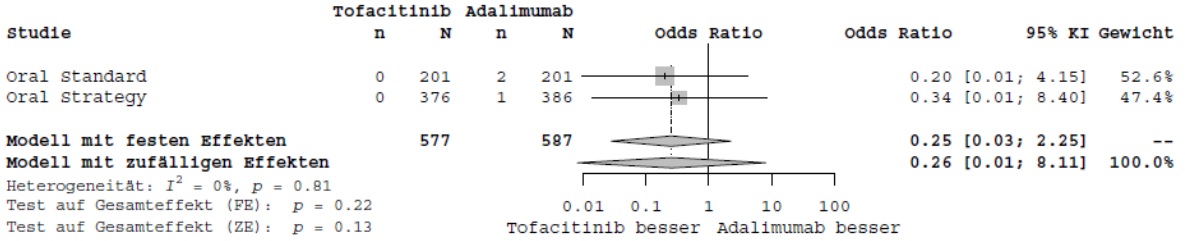


Abbildung 787: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

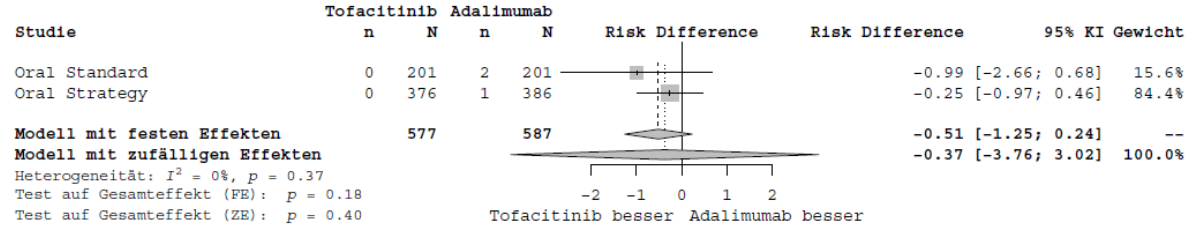


Abbildung 788: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

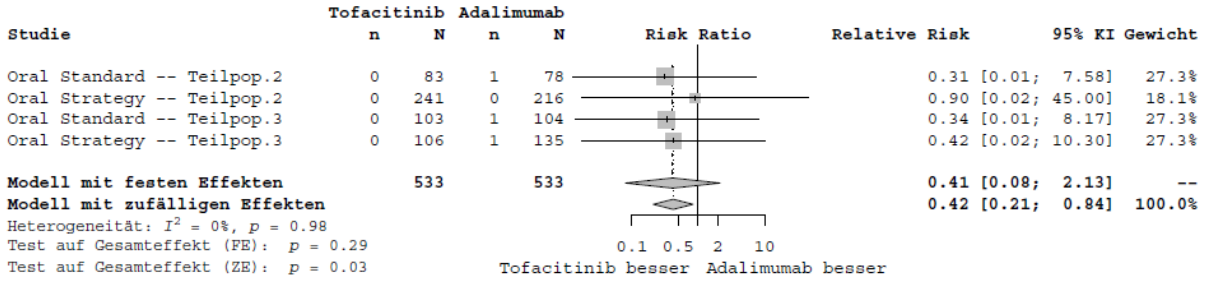


Abbildung 789: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

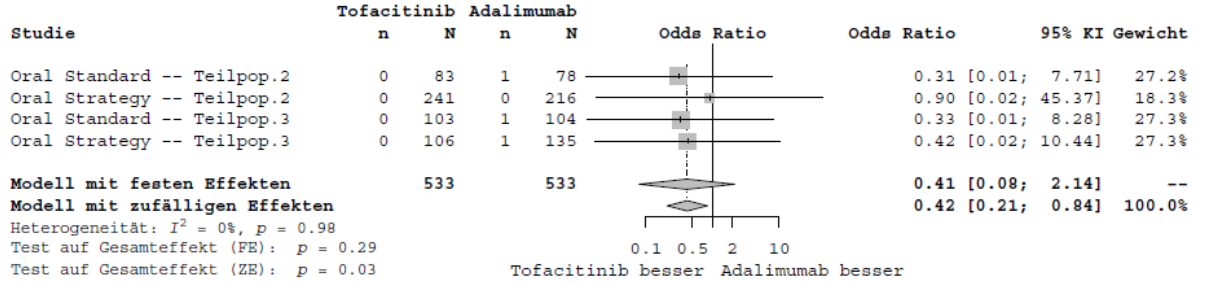


Abbildung 790: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

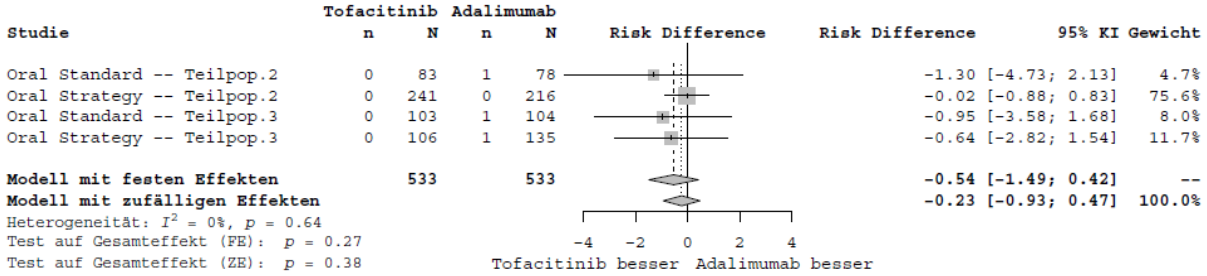


Abbildung 791: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.3.6 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-125: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Gastrointestinale Perforation” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Gastrointestinal Disorders,* und die zudem als Gastrointestinales Ereignisse adjudiziert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Gastrointestinale Perforation” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Gastrointestinal Disorders,* und die zudem als Gastrointestinales Ereignisse adjudiziert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

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

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

Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	0/201 (0,0)	1,00 [0,02–50,15], p = 1,000[a] 1,00 [0,02–50,64], p = 1,000[a] 0,00% [-0,97%–0,97%], p = 1,000[a]
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	0/386 (0,0)	1,03 [0,02–51,60], p = 0,990[a] 1,03 [0,02–51,87], p = 0,990[a] 0,00% [-0,51%–0,52%], p = 0,990[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			1,01 [0,06–16,15], p = 0,993 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigt sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX keine Ereignisse hinsichtlich einer gastrointestinalen Perforation. Folglich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

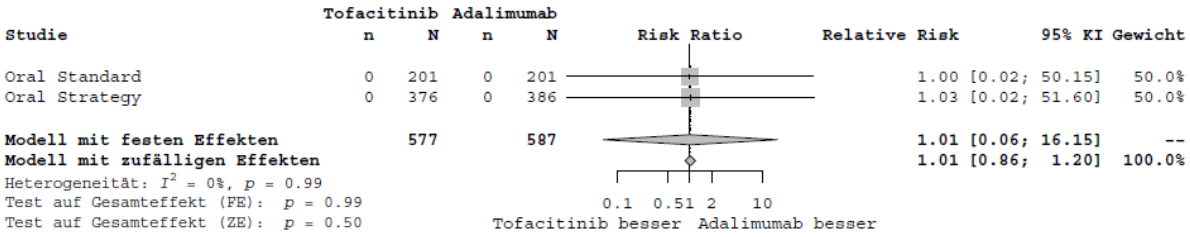


Abbildung 792: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

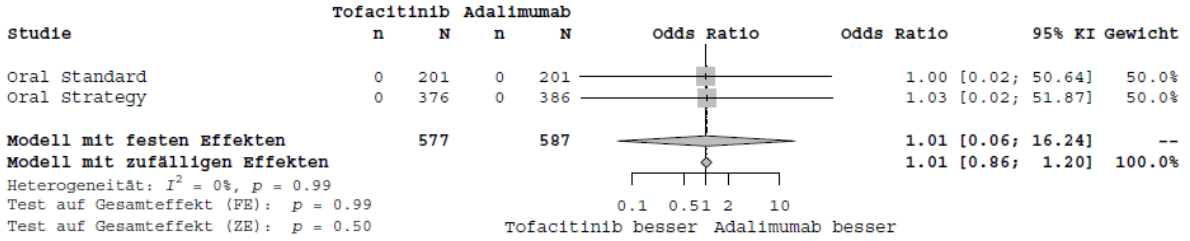


Abbildung 793: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

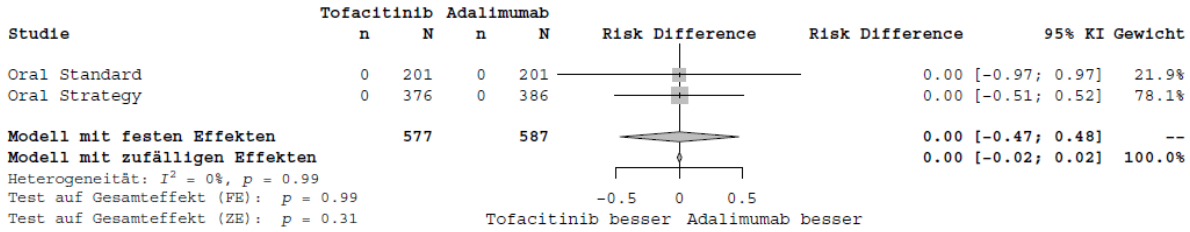


Abbildung 794: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

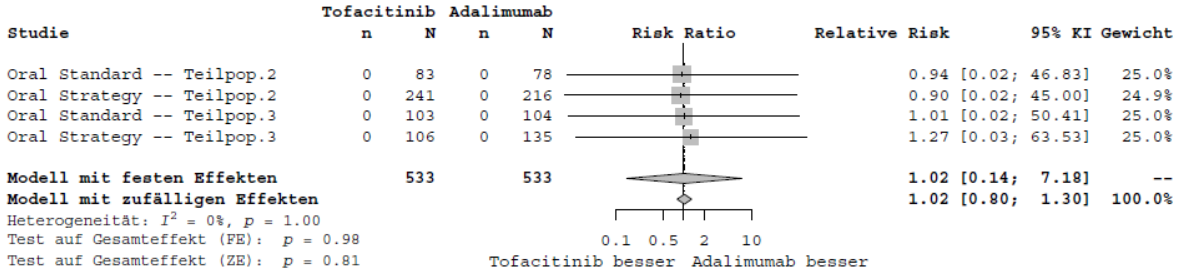


Abbildung 795: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

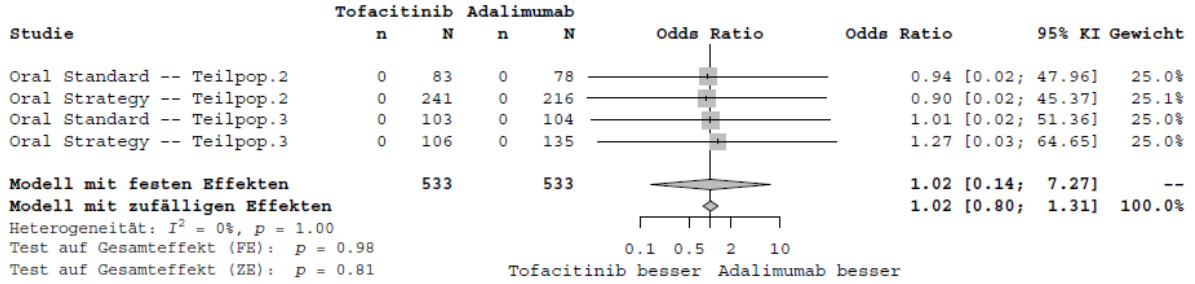


Abbildung 796: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

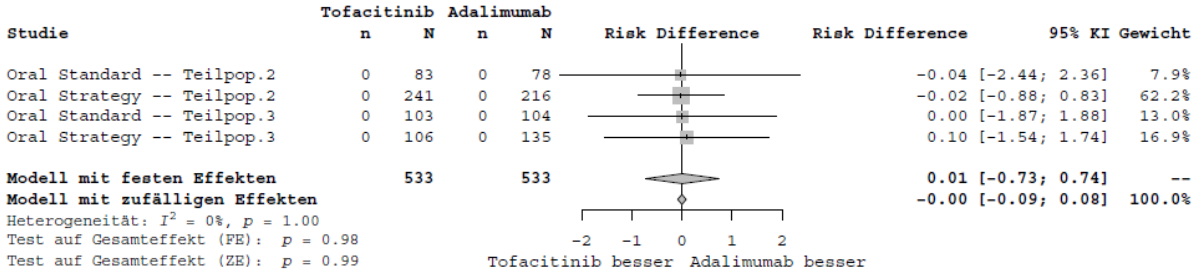


Abbildung 797: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.3.7 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-128: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)” bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Neoplasien (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)” werden alle als unerwünschten Ereignisse gemeldeten Neoplasien zusammengefasst, die NICHT mit einem der folgenden *Preferred Terms* nach MedDRA (Version 13.1) kodiert wurden: • *Non Melanoma Skin Cancer-Other* oder *Basal Cell Carcinoma* oder *Squamous Cell Carcinoma*. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Neoplasien (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)” werden alle als unerwünschten Ereignisse gemeldeten Neoplasien zusammengefasst, die NICHT mit einem der folgenden *Preferred Terms* nach MedDRA (Version 19.1) kodiert wurden: • *Non Melanoma Skin Cancer-Other* oder *Basal Cell Carcinoma* oder *Squamous Cell Carcinoma*. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

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

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

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)" bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)" bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	2/201 (1,0)	2/201 (1,0)	1,00 [0,14–7,03], p = 1,000 1,00 [0,14–7,17], p = 1,000 0,00% [-1,94%–1,94%], p = 1,000
ORAL STRATEGY	1/376 (0,3)	2/386 (0,5)	0,51 [0,05–5,64], p = 0,585 0,51 [0,05–5,67], p = 0,585 -0,25% [-1,14%–0,63%], p = 0,577
Meta-Analyse auf Basis RR			0,76 [0,17–3,38], p = 0,716 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigt sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX eine vergleichbare Ereignisrate an Malignitäten. Folglich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

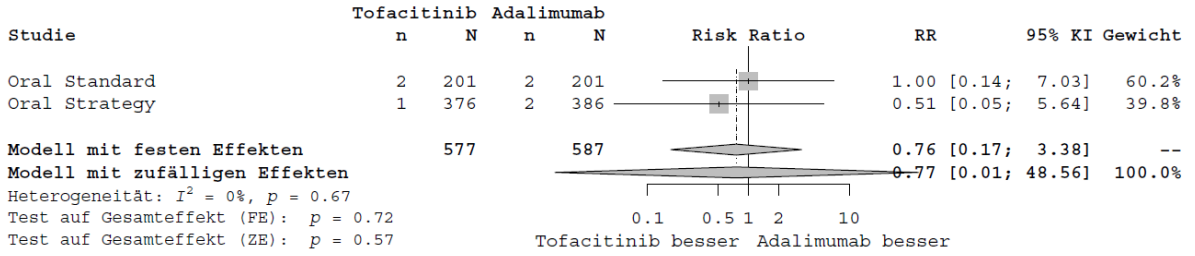


Abbildung 798: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

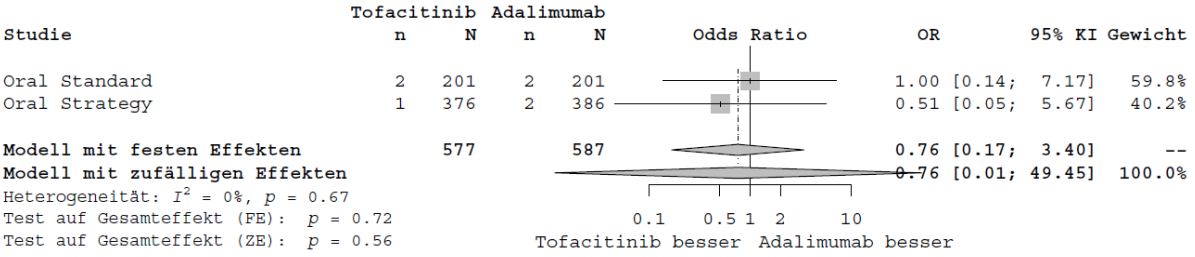


Abbildung 799: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

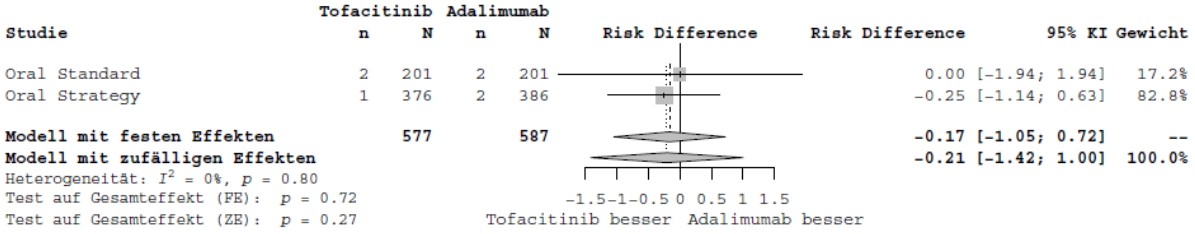


Abbildung 800: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

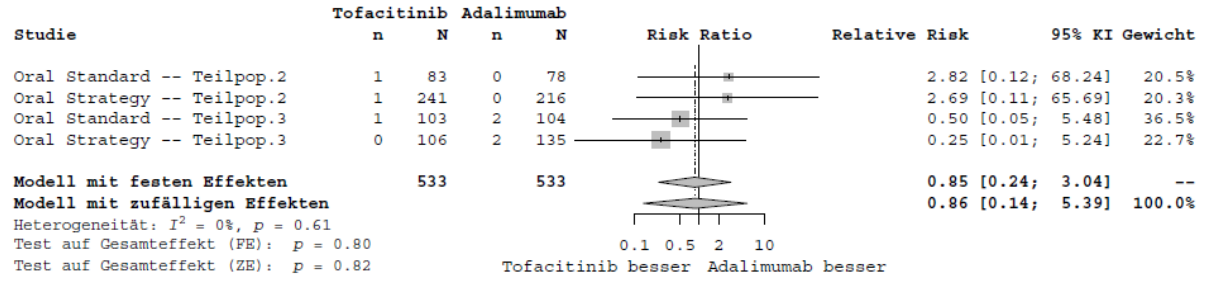


Abbildung 801: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

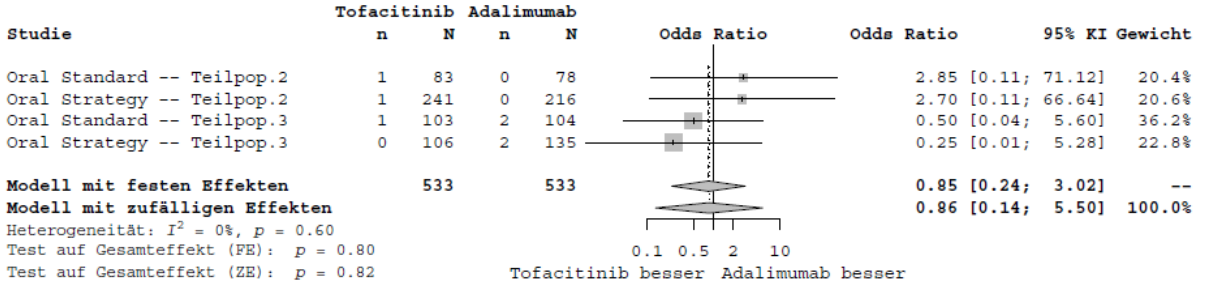


Abbildung 802: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

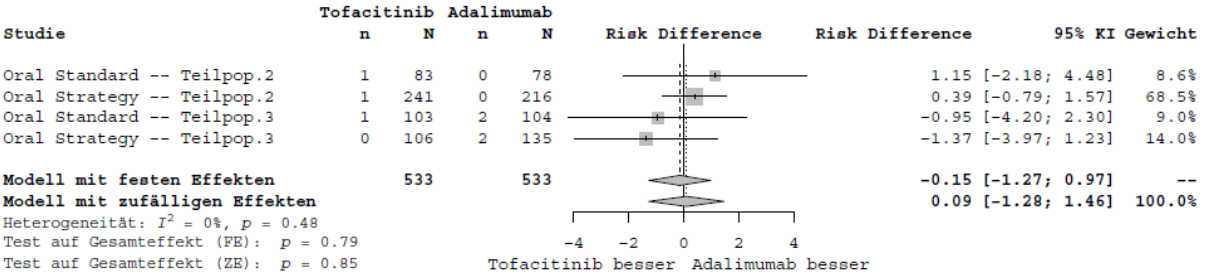


Abbildung 803: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.3.8 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-131: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Erhöhte Leberwerte” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class*: • *Investigations,* und die mit dem *High Level Group Term*: • *Hepatobiliary Investigations,* und die mit dem *High Level Term*: • *Liver Function Analyses,* und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: • *Alanine Aminotransferase Increased* oder *Aspartate Aminotransferase Increased* oder *Blood Alkaline Phosphatase Increased* oder *Liver Function Test Abnormal* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Erhöhte Leberwerte” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class*: • *Investigations,* und die mit dem *High Level Group Term*: • *Hepatobiliary Investigations,* und die mit dem *High Level Term*: • *Liver Function Analyses,* und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: • *Alanine Aminotransferase Increased* oder *Aspartate Aminotransferase Increased* oder *Blood Alkaline Phosphatase Increased* oder *Liver Function Test Abnormal* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

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

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

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	6/201 (3,0)	3/201 (1,5)	2,00 [0,51–7,89], p = 0,322 2,03 [0,50–8,23], p = 0,321 1,49% [-1,40%–4,38%], p = 0,311
ORAL STRATEGY	37/376 (9,8)	39/386 (10,1)	0,97 [0,64–1,49], p = 0,904 0,97 [0,60–1,56], p = 0,904 -0,26% [-4,52%–3,99%], p = 0,904
Meta-Analyse auf Basis RR			1,05 [0,70–1,57], p = 0,820 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

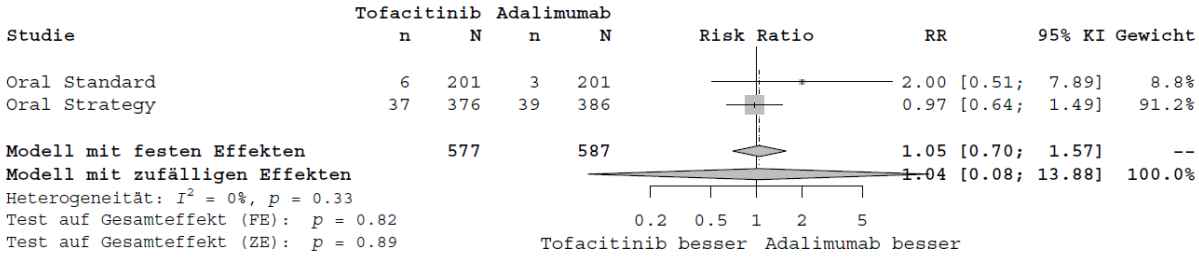


Abbildung 804: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

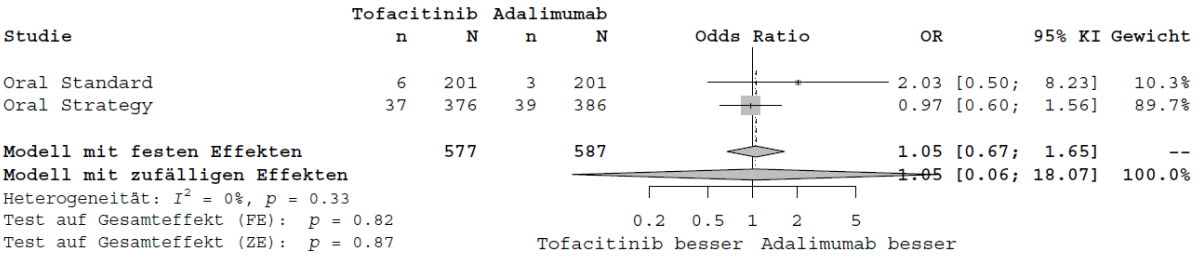


Abbildung 805: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

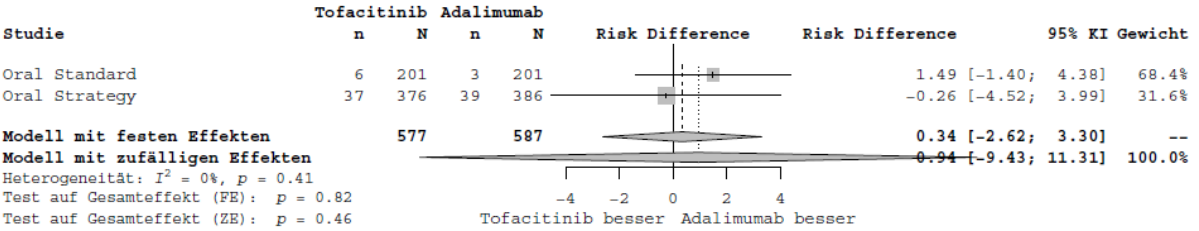


Abbildung 806: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

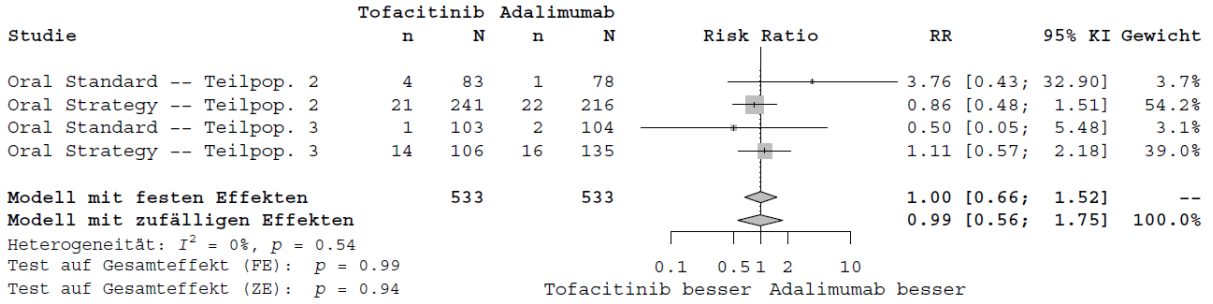


Abbildung 807: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

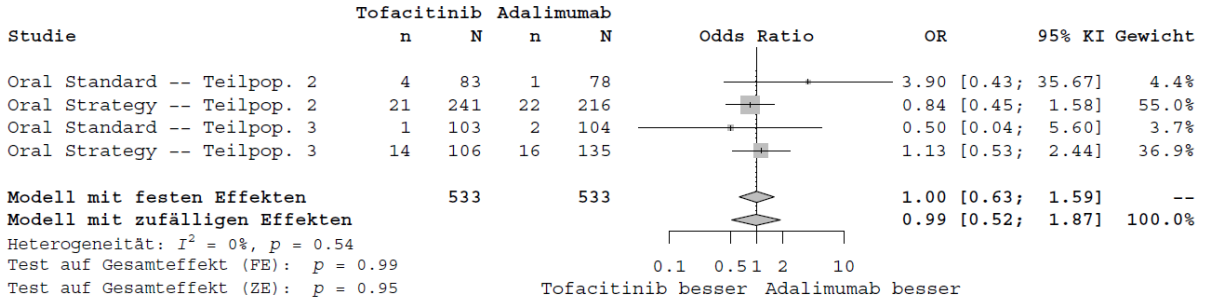


Abbildung 808: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

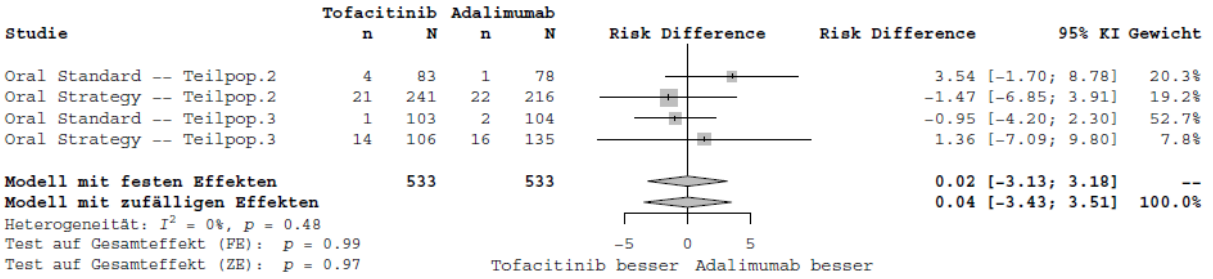


Abbildung 809: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.3.9 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ im Blut bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-134: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ im Blut bis 12 Monate“

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Erhöhte Kreatininwerte im Blut” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class*: • *Investigations,* und die mit dem *High Level Group Term*: • *Renal and Urinary Tract Investigations and Urinanalyses,* und die mit dem *High Level Term*: • *Renal Function Analyses,* und dem folgenden *Preferred Term*: • *Blood Creatinine Increased* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Erhöhte Kreatininwerte im Blut” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class*: • *Investigations,* und die mit dem *High Level Group Term*: • *Renal and Urinary Tract Investigations and Urinanalyses,* und die mit dem *High Level Term*: • *Renal Function Analyses,* und dem folgenden *Preferred Term*: • *Blood Creatinine Increased* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

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

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

Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ im Blut bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ im Blut bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	1/201 (0,5)	1/201 (0,5)	1,00 [0,06–15,88], p = 1,000 1,00 [0,06–16,10], p = 1,000 0,00% [-1,38%–1,38%], p = 1,000
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	0/386 (0,0)	1,03 [0,02–51,60], p = 0,990[a] 1,03 [0,02–51,87], p = 0,990[a] 0,00% [-0,51%–0,52%], p = 0,990[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			1,01 [0,11–9,66], p = 0,994 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

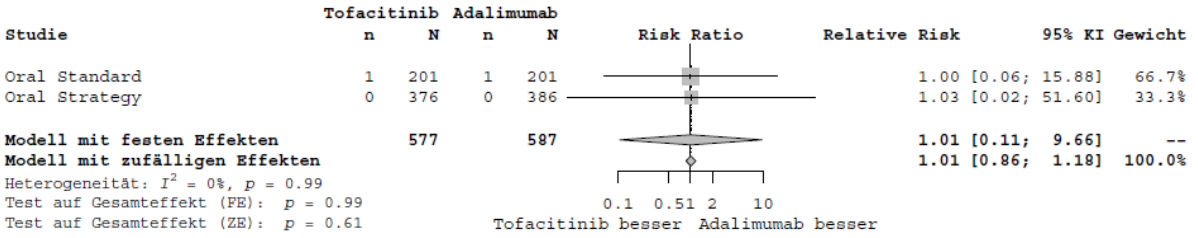


Abbildung 810: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

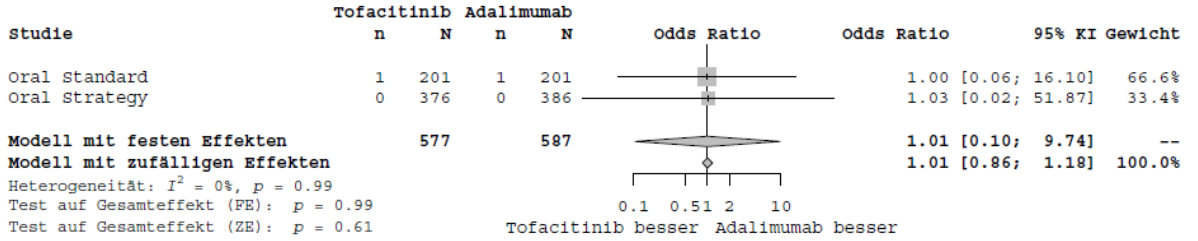


Abbildung 811: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

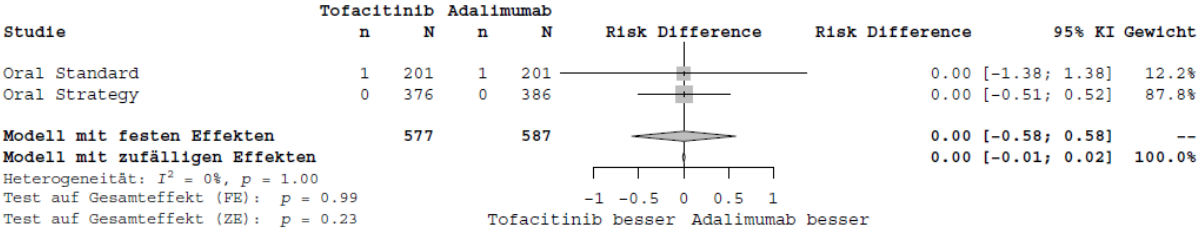


Abbildung 812: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

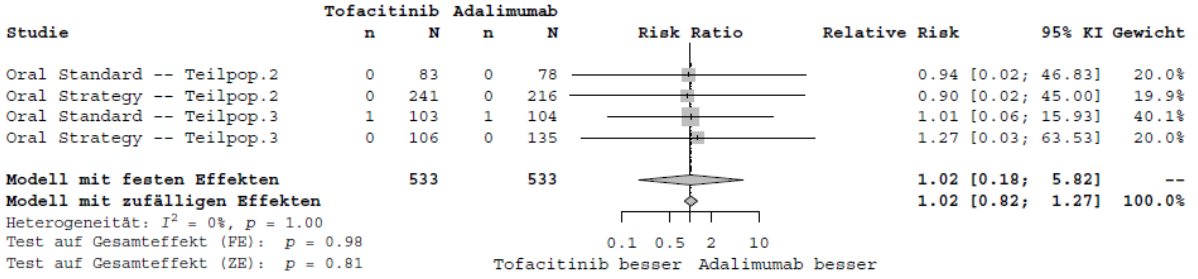


Abbildung 813: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

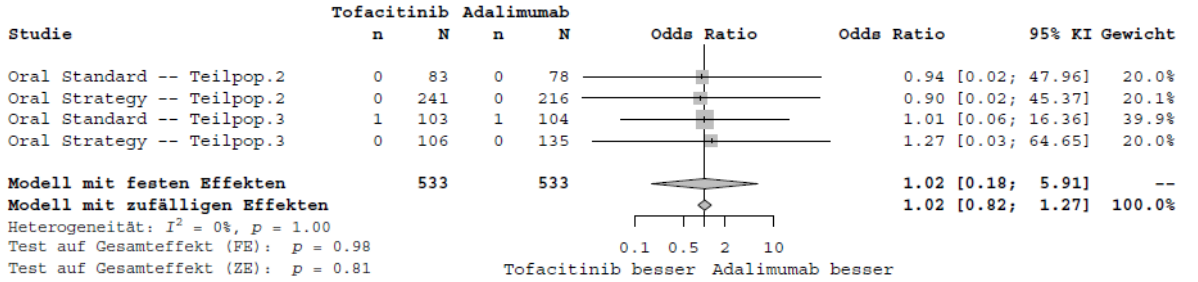


Abbildung 814: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

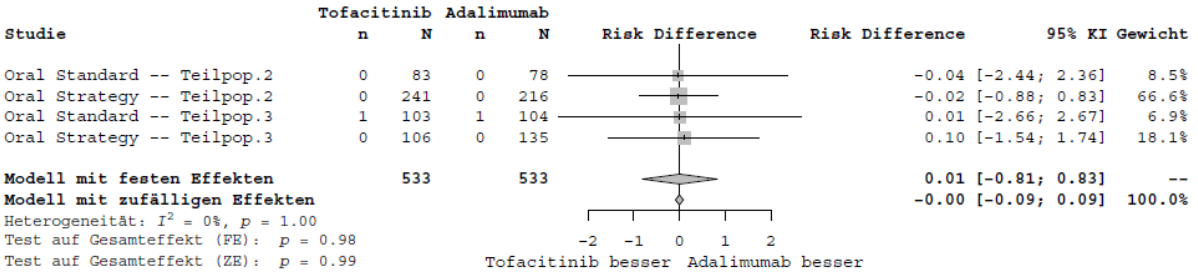


Abbildung 815: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.3.10 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-137: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Neutropenie” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class*: • *Investigations,* und die mit dem *High Level Group Term*: • *Haematology Investigations (incl. Blood Groups),* und die mit dem *High Level Term*: • *White Blood Cell Analyses,* und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: • *Neutrophil Count Decreased* oder *Granulocyte Count Decreased* kodiert wurden, bzw. die mit der *System Organ Class*: • *Blood and Lymphatic System Disorders,* und die mit dem *High Level Group Term*: • *White Blood Cell Disorders,* und die mit dem *High Level Term*: • *Neutropenias* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Neutropenie” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class*: • *Investigations,* und die mit dem *High Level Group Term*: • *Haematology Investigations (incl. Blood Groups),* und die mit dem *High Level Term*: • *White Blood Cell Analyses,* und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: • *Neutrophil Count Decreased* oder *Granulocyte Count Decreased* kodiert wurden, bzw. die mit der *System Organ Class*: • *Blood and Lymphatic System Disorders,* und die mit dem *High Level Group Term*:

Studie	Operationalisierung
	• *White Blood Cell Disorders,* und die mit dem *High Level Term*: • *Neutropenias* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*..

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

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

Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	1/201 (0,5)	0/201 (0,0)	3,00 [0,12–73,21], p = 0,500[a] 3,01 [0,12–74,45], p = 0,500[a] 0,50% [-0,87%–1,86%], p = 0,478[a]
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	3/386 (0,8)	0,15 [0,01–2,83], p = 0,204[a] 0,15 [0,01–2,83], p = 0,203[a] -0,77% [-1,78%–0,24%], p = 0,135[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			0,51 [0,09–2,78], p = 0,435 I^2 = 46 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

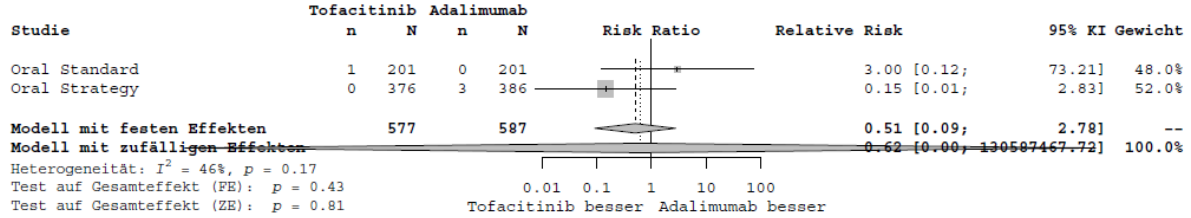


Abbildung 816: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

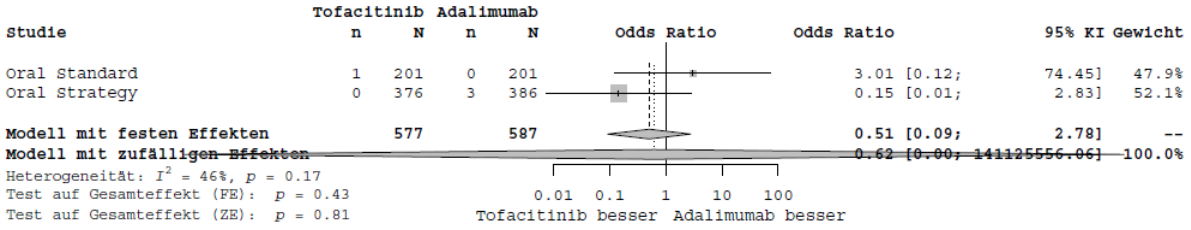


Abbildung 817: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

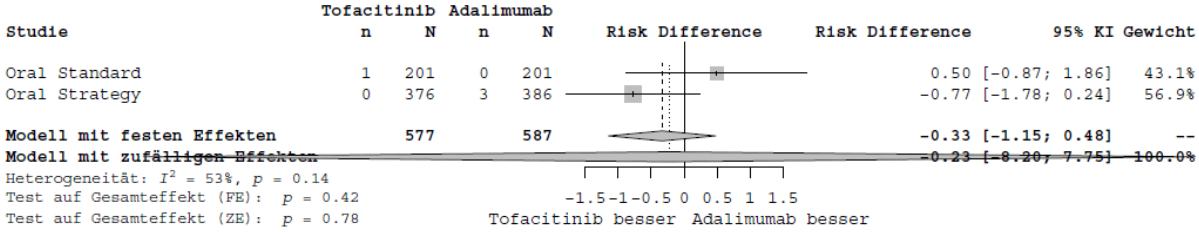


Abbildung 818: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

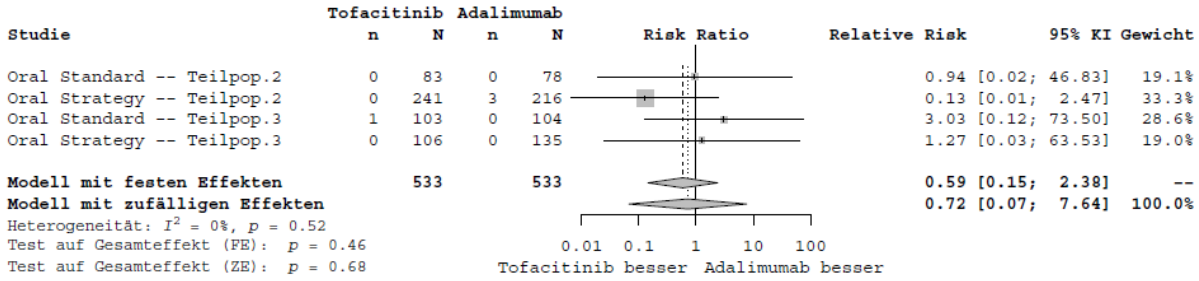


Abbildung 819: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

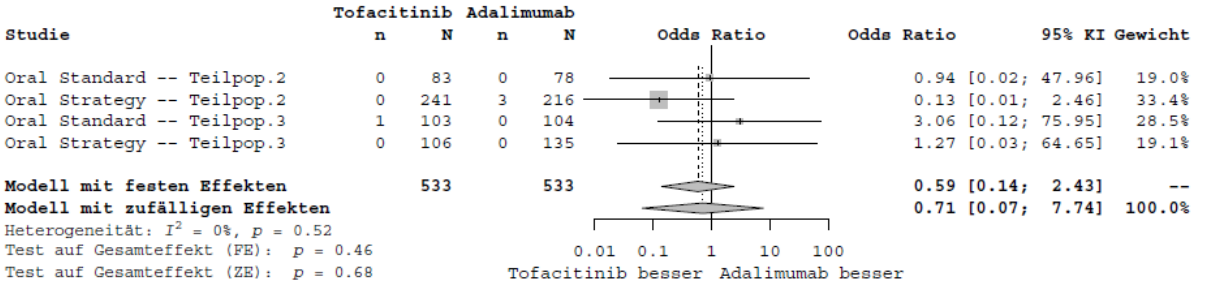


Abbildung 820: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

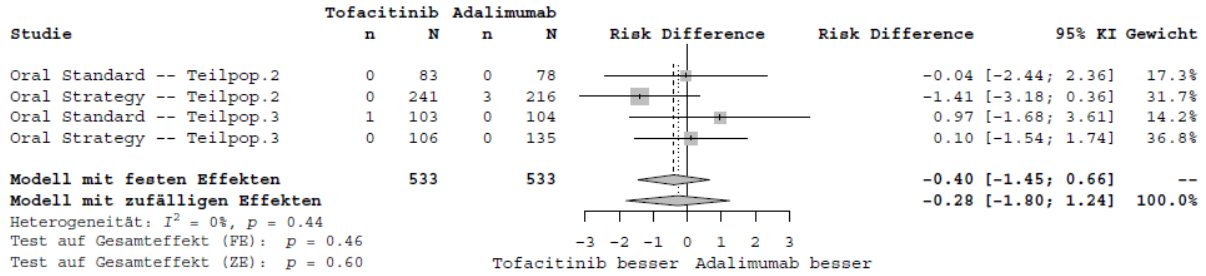


Abbildung 821: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.3.11 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-140: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Lymphopenie” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class*: • *Blood and Lymphatic System Disorders* kodiert wurden, bzw. die mit der *System Organ Class*: • *Investigations,* und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: • *B-Lymphocyte Count Decreased* oder *Lymphocyte Count Decreased* oder *Lymphopenia* oder *T-Lymphocyte Count Decreased* oder *Lymphocytopenia Neonatal* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Lymphopenie” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class*: • *Blood and Lymphatic System Disorders* kodiert wurden, bzw. die mit der *System Organ Class*: • *Investigations,* und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: • *B-Lymphocyte Count Decreased* oder *Lymphocyte Count Decreased* oder *Lymphopenia* oder *T-Lymphocyte Count Decreased* oder *Lymphocytopenia Neonatal* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

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

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

Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STARTEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	0/201 (0,0)	1,00 [0,02–50,15], p = 1,000[a] 1,00 [0,02–50,64], p = 1,000[a] 0,00% [-0,97%–0,97%], p = 1,000[a]
ORAL STRATEGY	6/376 (1,6)	1/386 (0,3)	6,16 [0,75–50,92], p = 0,092 6,24 [0,75–52,11], p = 0,091 1,34% [-0,03%–2,70%], p = 0,055
Meta-Analyse auf Basis RR			4,42 [0,75–25,94], p = 0,099 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

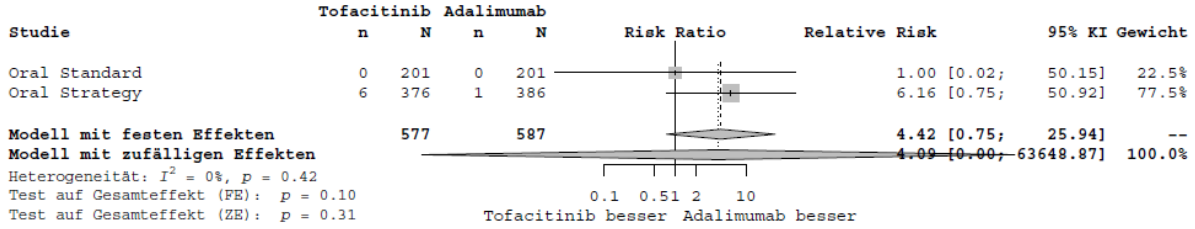


Abbildung 822: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

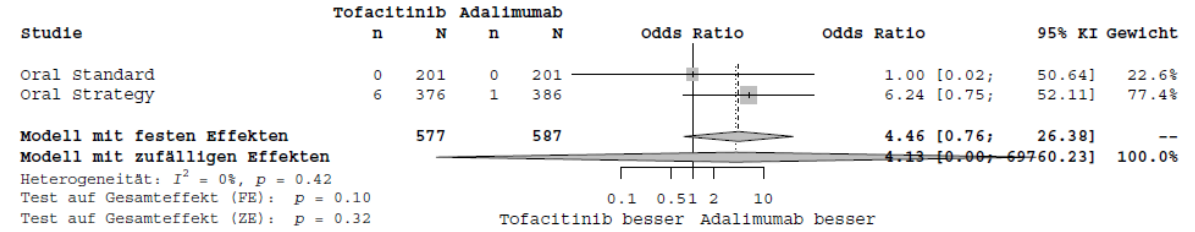


Abbildung 823: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

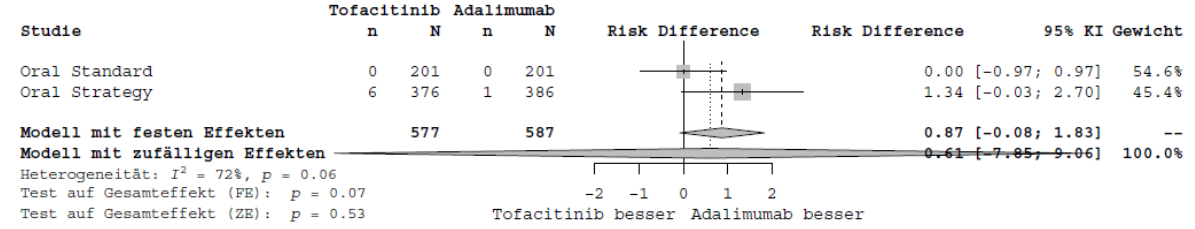


Abbildung 824: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

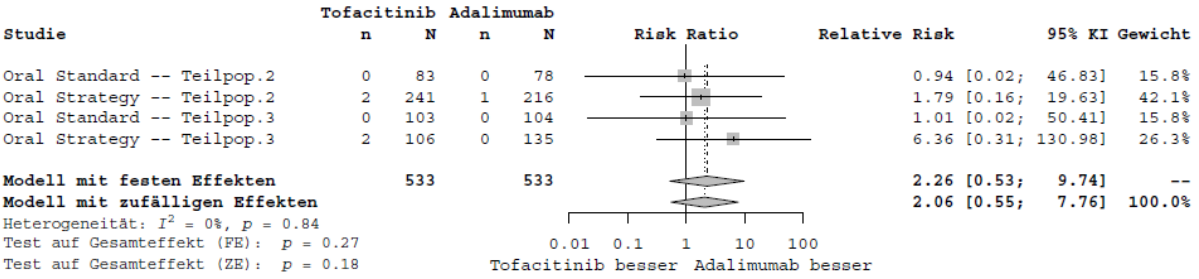


Abbildung 825: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

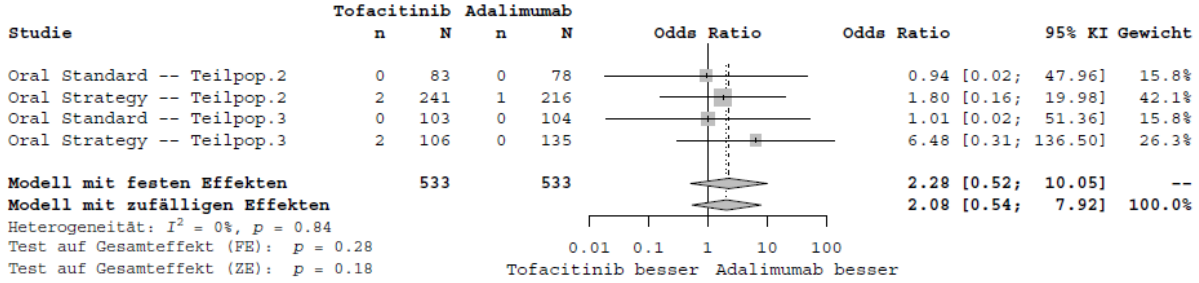


Abbildung 826: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

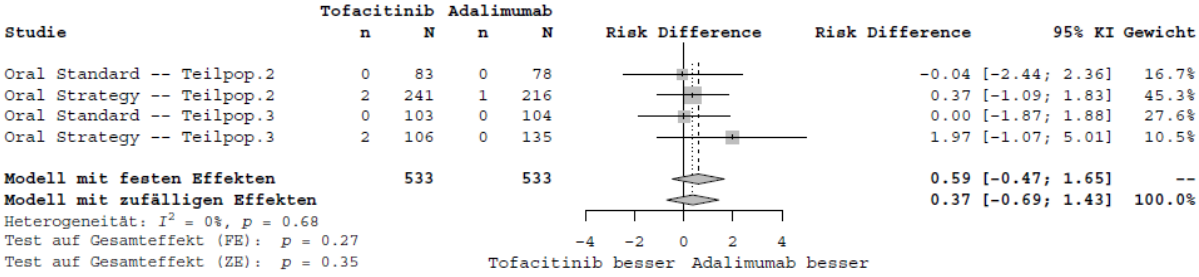


Abbildung 827: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.3.12 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-143: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Anämie” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class*: • *Blood and Lymphatic System Disorders* kodiert wurden, und die mit der standardisierten Abfrage für Anämie • MedDRA *standardized query Haematopoietic Erythropenia* [20000029] kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Anämie” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class*: • *Blood and Lymphatic System Disorders* kodiert wurden, und die mit der standardisierten Abfrage für Anämie • MedDRA *standardized query Haematopoietic Erythropenia* [20000029] kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

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

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

Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	2/201 (1,0)	0/201 (0,0)	5,00 [0,24–103,50], p = 0,298[a] 5,05 [0,24–105,86], p = 0,297[a] 0,99% [-0,68%–2,66%], p = 0,246[a]
ORAL STRATEGY	10/376 (2,7)	7/386 (1,8)	1,47 [0,56–3,81], p = 0,432 1,48 [0,56–3,93], p = 0,432 0,85% [-1,26%–2,95%], p = 0,430
Meta-Analyse auf Basis RR			1,71 [0,70–4,18], p = 0,244 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

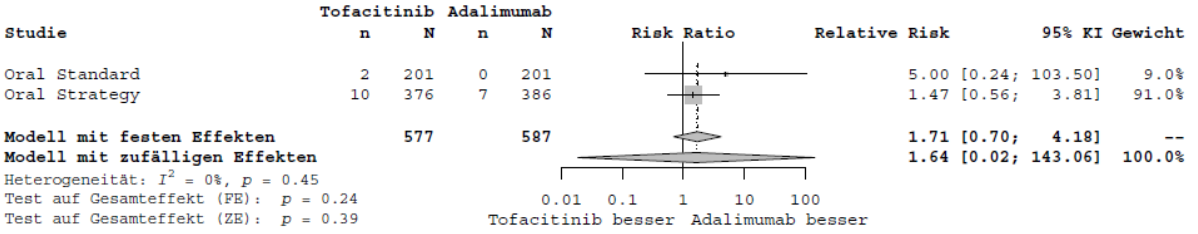


Abbildung 828: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

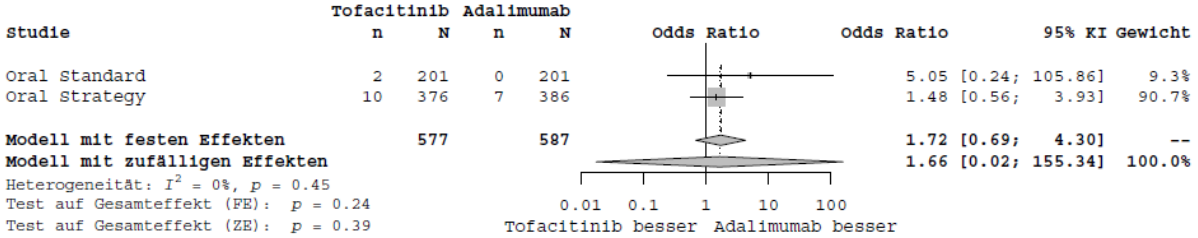


Abbildung 829: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

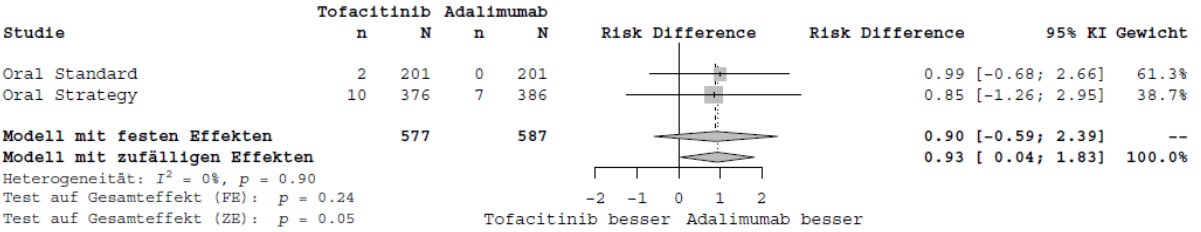


Abbildung 830: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

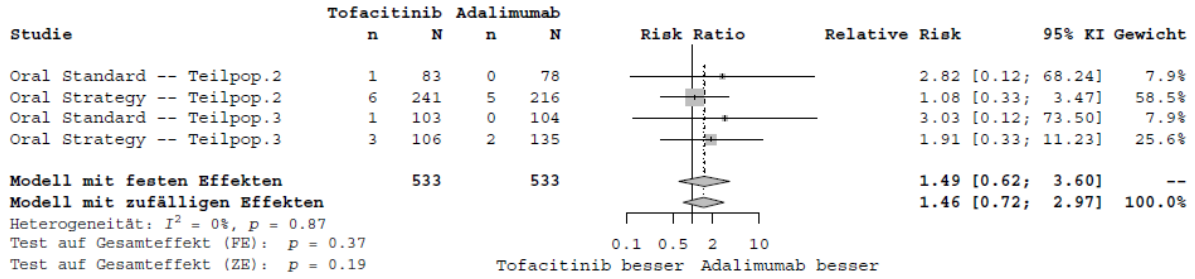


Abbildung 831: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

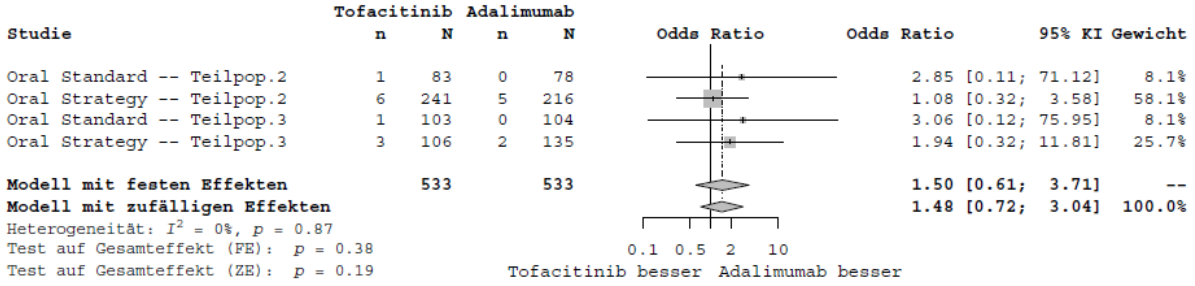


Abbildung 832: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

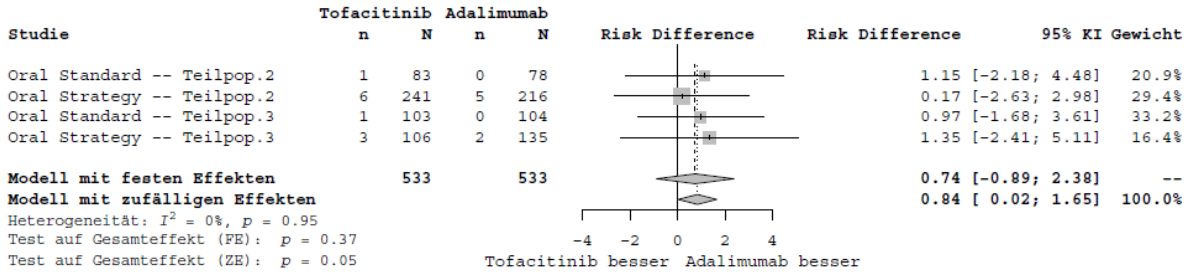


Abbildung 833: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.4 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-146: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Als unerwünschte Ereignisse ("*adverse events*") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("*all causality*"), unerwünschte (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden bereits ab der Einwilligung des Patienten an der Teilnahme der Studie erfasst und mussten an den Sponsor berichtet werden. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA Version 13.1 kodiert. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE: "*serious adverse event*") werden die folgenden Ereignisse bezeichnet, wenn sie sich in Zusammenhang mit der Therapie ereigneten: • Tod • Lebensbedrohliches Ereignis • Stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer stationären Behandlung • Eintritt anhaltender Erwerbsunfähigkeit oder Behinderung • Kongenitale Anomalie und Geburtsfehler Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die Safety-Population.
ORAL STRATEGY	Als unerwünschte Ereignisse ("*adverse events*") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("*all causality*"), unerwünschten (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse begann bereits vor Studienbeginn mit Erhalt der Einverständniserklärung und umfasste den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden bereits ab der Einwilligung des Patienten an der Teilnahme der Studie erfasst und mussten an den Sponsor berichtet werden. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 19.1 kodiert. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE: "*serious adverse event*") werden die folgenden Ereignisse bezeichnet, wenn sie sich in Zusammenhang mit der Therapie ereigneten: • Tod

- Lebensbedrohliches Ereignis
- Stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer stationären Behandlung
- Eintritt anhaltender Erwerbsunfähigkeit oder Behinderung
- Kongenitale Anomalie und Geburtsfehler

Weiterhin wurden wichtige medizinische Ereignisse als SUEs betrachtet, welche die Patienten gefährdeten oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um einen der oben genannten Folgen zu verhindern. Unabhängig von den bereits genannten Kriterien wurden alle unerwünschten Ereignisse, die der Sponsor als schwerwiegend betrachtete, auch als SUEs dokumentiert.

Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer.

Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Die Analyse erfolgte für die Safety-Population.

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

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

Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten			
ORAL STANDARD	32/201 (15,9)	18/201 (9,0)	1,78 [1,03–3,06], p = 0,038 1,93 [1,04–3,56], p = 0,037 6,97% [0,55%–13,38%], p = 0,033
ORAL STRATEGY	27/376 (7,2)	24/386 (6,2)	1,15 [0,68–1,96], p = 0,595 1,17 [0,66–2,06], p = 0,595 0,96% [-2,59%–4,51%], p = 0,595
Meta-Analyse auf Basis RR			1,42 [0,98–2,08], p = 0,067 I^2 = 19 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX in der Studie ORAL STANDARD beobachtet werden (RR = 1,78; 95 %-KI [1,03–3,06], p = 0,038). Dieser Effekt bestätigte sich jedoch nicht in der Studie ORAL STRATEGY, in der in beiden Behandlungsgruppen prozentual ähnlich viele schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind.

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

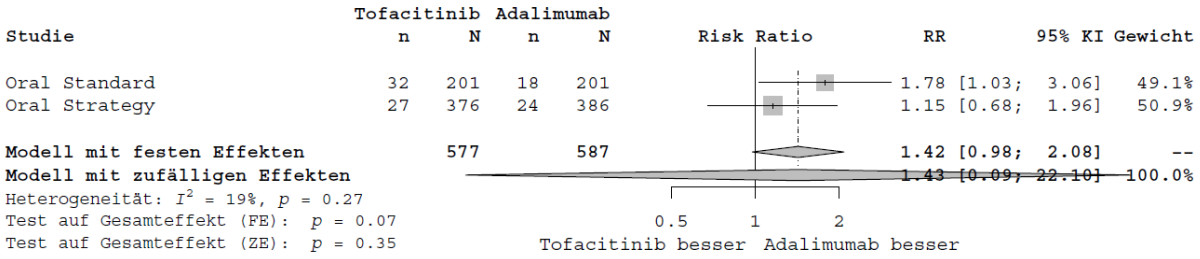


Abbildung 834: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

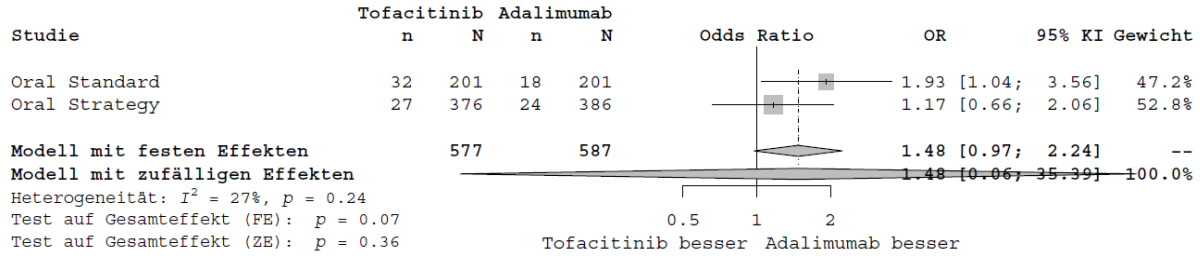


Abbildung 835: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

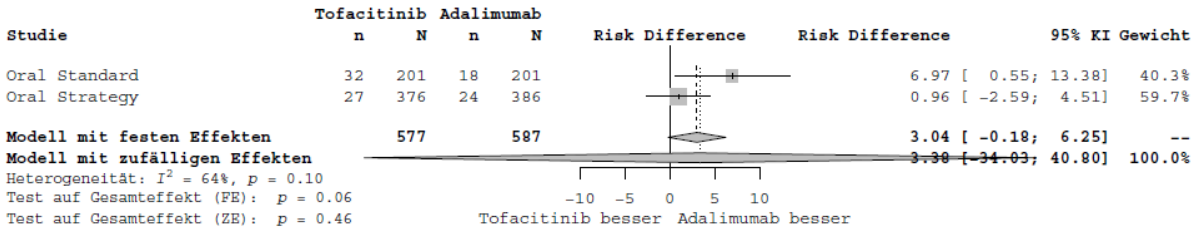


Abbildung 836: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Während sich auf Ebene der Einzelstudie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX zeigt, kann in der Studie ORAL STRATEGY kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Auch im Rahmen der Meta-Analyse konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX beobachtet werden. Die Meta-Analyse wies eine unbedeutende Heterogenität (I^2 = 19 %) auf.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

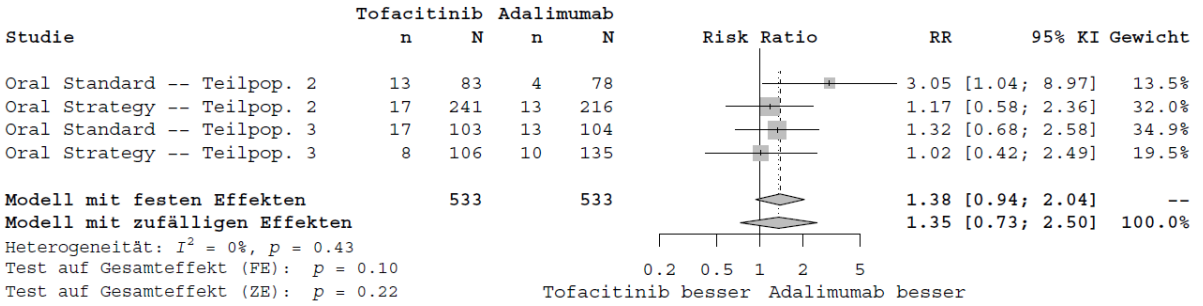


Abbildung 837: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

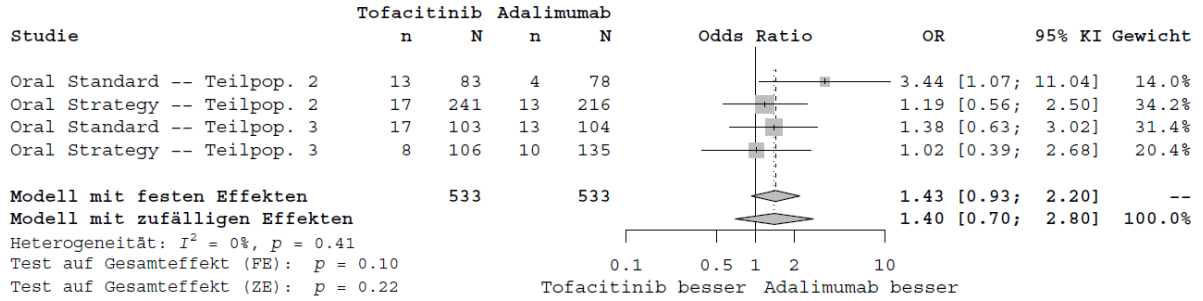


Abbildung 838: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

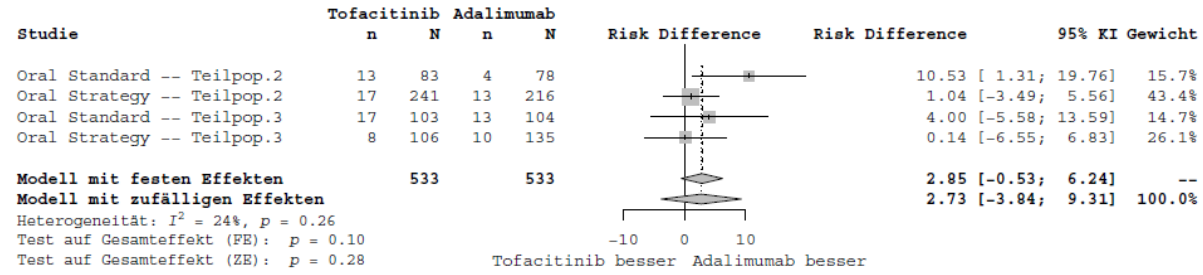


Abbildung 839: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4.5 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-149: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Als unerwünschte Ereignisse ("*adverse events*") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("*all causality*"), unerwünschten (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 kodiert. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, berichtet. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die Safety-Population.
ORAL STRATEGY	Als unerwünschte Ereignisse ("*adverse events*") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("*all causality*"), unerwünschten (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 19.1 kodiert. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, berichtet. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die Safety-Population.

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

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

Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten			
ORAL STANDARD	24/201 (11,9)	22/201 (11,0)	1,09 [0,63–1,88], p = 0,754 1,10 [0,60–2,04], p = 0,754 1,00% [-5,23%–7,22%], p = 0,754
ORAL STRATEGY	26/376 (6,9)	37/386 (9,6)	0,72 [0,45–1,17], p = 0,183 0,70 [0,42–1,18], p = 0,183 -2,67% [-6,57%–1,23%], p = 0,179
Meta-Analyse auf Basis RR			0,86 [0,60–1,23], p = 0,411 I^2 = 20 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigt sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX eine vergleichbare Ereignisrate an unerwünschten Ereignissen, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten Diese spiegelt sich in keiner statistischen Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen wider.

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

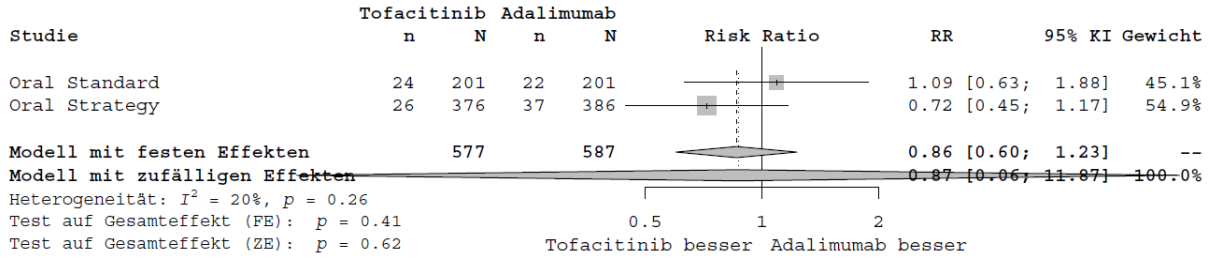


Abbildung 840: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

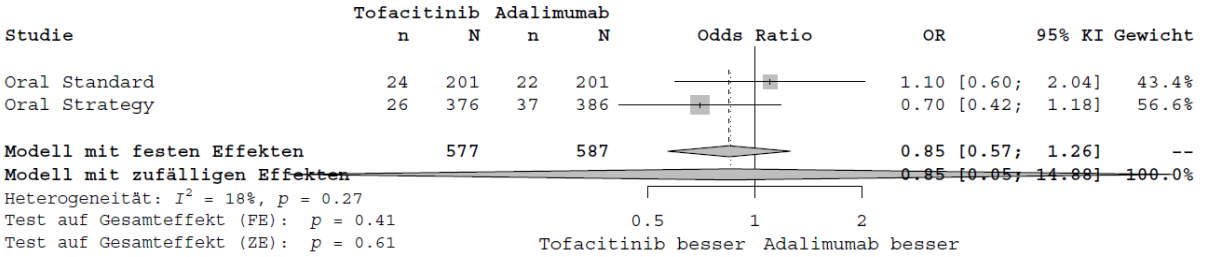


Abbildung 841: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

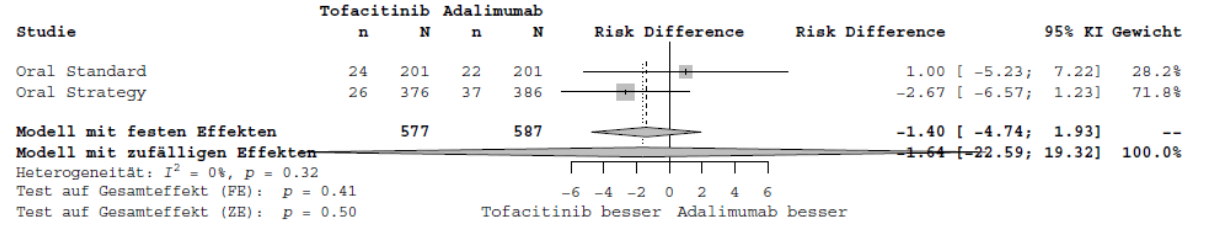


Abbildung 842: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

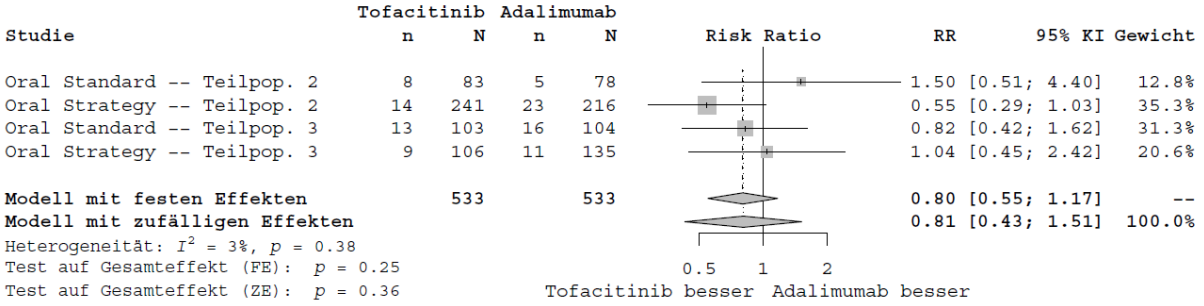


Abbildung 843: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

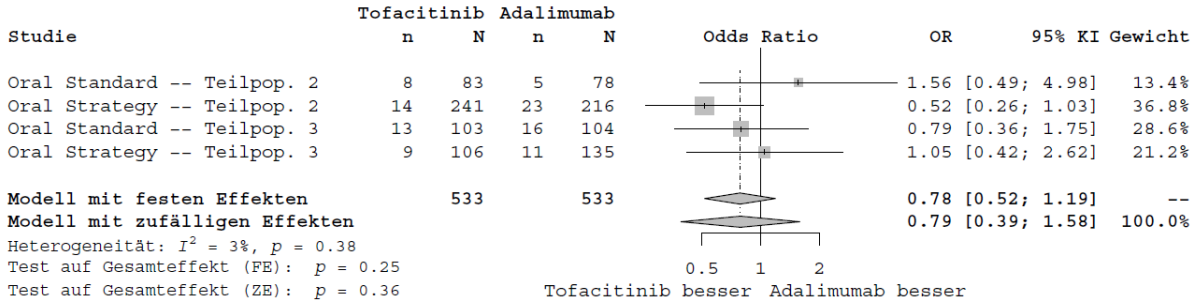


Abbildung 844: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

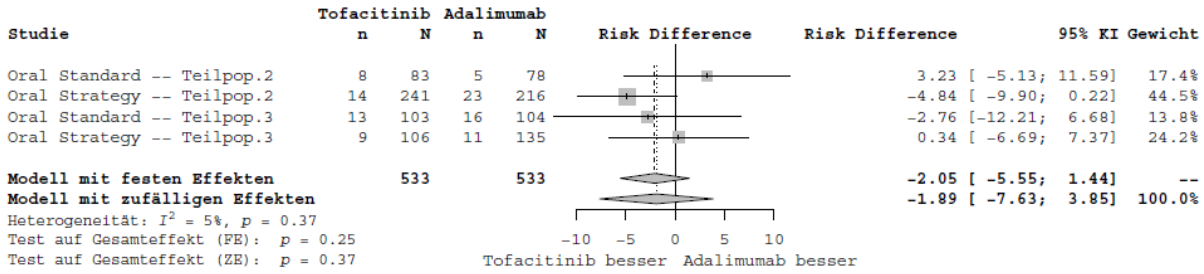


Abbildung 845: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für das Pooling der Teilpopulationen 2 und 3 (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Bei Betrachtung des Behandlungseffektes auf Basis des Poolings der relevanten Teilpopulationen 2 [c)-Kombi] und 3 [d)-Kombi] zeigt sich – wie für die Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Alle Morbiditäts-, gesundheitsbezogene Lebensqualiäts- und Sicherheitsendpunkte wurden *post hoc* anhand verschiedener Effektmodifikatoren beurteilt. Diese umfassten die folgenden Subgruppen

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

Die Wahl der Trennpunkte zur Kategorisierung der quantitativen Merkmale wird im Detail in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert.

Lediglich für den Endpunkt DAS28-4(CRP) wurden keine Subgruppenanalysen berechnet. Dies begründet sich darin, dass der analoge Endpunkt DAS28-4(ESR) auf Subgruppenebene analysiert wurde und die Ergebnisse in diesem Modul 4A dargestellt werden. Wegen der größeren Bedeutung des Parameters ESR (Blutsenkungsgeschwindigkeit) für den Versorgungsalltag wurde diesem der Vorzug gegeben und die Interpretation daher auch primär darauf bezogen. Außerdem ist bekannt, dass Tofacitinib direkt den CRP-Wert beeinflusst und von daher das auch auf den CRP aufbauende Responder-Kriterium stärker verzerrt sein wird. Aus diesem Grund erscheint eine weitere Auffächerung der Ergebnisse für den DAS28-4(CRP) hinsichtlich der Subgruppen als nicht sinnvoll [Hodge 2016].

Im Folgenden werden zuerst je Endpunkt die Interaktions-p-Werte tabellarisch ausgewiesen und die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bei Vorliegen eines Belegs ($p \leq 0,05$) im Detail dargestellt. Neben den Einzelstudien werden ebenso die Interaktions-p-Werte für die Meta-Analyse ausgewiesen. Eine Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.3.

4.3.1.3.2.1 A priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY waren Subgruppenanalysen a priori im Studienbericht/-protokoll bzw. im Statistischen Analyseplan vordefiniert (siehe 4.2.5.5). Folglich können keine a priori definierten Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt werden.

4.3.1.3.2.2 Post hoc definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.2.1 Endpunkt „Mortalität“ - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

4.3.1.3.2.2.1.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ nach 12 Monaten – RCT

Da in den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY insgesamt lediglich ein Todesfall im Adalimumab+MTX Behandlungsarm aufgetreten ist, wird nachfolgend auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet, da nicht alle erforderlichen Kriteren gemäß Methodenpapier 5.0 erfüllt sind (mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe) [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017].

4.3.1.3.2.2.2 Endpunkt „Morbidität“ - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

4.3.1.3.2.2.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „DAS28-4(ESR)“.

Tabelle 4-152: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,240	p = 0,997	p = 0,593
Alter	p = 0,320	p = 0,070	p = 0,479
Region	p = NA	p = 0,460	p = 0,712
DAS28-4(ESR)	p = 0,208	p = 0,212	p = 0,702
DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,455	p = 0,974	p = 0,662
Alter	p = 0,709	p = 0,747	p = 0,680
Region	p = 0,582	p = 0,395	p = 0,708
DAS28-4(ESR)	p = 0,520	p = 0,342	p = 0,636

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate)*, NA = Nicht verfügbar (das verwendete Modell konvergiert aufgrund von null Ereignissen nicht mehr, weshalb nachfolgend keine Interaktion dargestellt werden kann; Unter Verwendung eines Korrekturfaktors von 0,5 beträgt der Interaktions-p-Wert p = 0,340).

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.2.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „EULAR-Response (ESR)“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „EULAR-Response (ESR)“.

Tabelle 4-153: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „EULAR-Response (ESR)“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten			
Gute Verbesserung			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,455	p = 0,991	p = 0,676
Alter	p = 0,709	p = 0,739	p = 0,671
Region	p = 0,582	p = 0,368	p = 0,745
DAS28-4(ESR)	p = 0,520	p = 0,342	p = 0,636
Gute oder moderate Verbesserung			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,790	p = 0,854	p = 0,988
Alter	p = 0,807	p = 0,270	p = 0,465
Region	p = 0,890	p = 0,211	p = 0,634
DAS28-4(ESR)	p = 0,616	p = 0,456	p = 0,773

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, LOCF = *Last Observation Carried Forward*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.2.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte „ACR70 Response/ACR50 Response und ACR/EULAR-Remission“.

Tabelle 4-154: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „ACR70 Response“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
ACR70 Response nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,897	p = 0,563	p = 0,713
Alter	p = 0,206	p = 0,184	p = 0,060
Region	p = 0,058	p = 0,494	p = 0,540
DAS28-4(ESR)	p = 0,750	**p = 0,032**	**p = 0,026**

Abkürzungen: ACR = *American College of Rheumatology*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegt lediglich für die Studie ORAL STRATEGY (p = 0,032) und für die Meta-Analyse (p = 0,026) ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich der ACR70 Response vor. Diese Effektmodifikation zeigte sich nicht in der Studie ORAL STANDARD. Nachfolgend wird die Effektmodifikation der Studie ORAL STRATEGY sowie in der Meta-Analyse im Detail dargestellt.

Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „ACR70 Response“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert**
ACR70 Response nach 12 Monaten			
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1			
ORAL STRATEGY	1/19 (5,3)	14/37 (37,8)	**0,14 [0,02–0,98], p = 0,048**
Meta-Analyse			0,33 [0,10–1,08], p = 0,067
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1			
ORAL STRATEGY	106/353 (30,0)	86/344 (25,0)	1,20 [0,94–1,53], p = 0,139
Meta-Analyse			**1,29 [1,04–1,59], p = 0,018**
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY			**p = 0,032**
Interaktions-p-Wert Meta-Analyse			**p = 0,026**

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Während sich in der Studie ORAL STRATEGY für die Subgruppe der Patienten mit einem DAS28-4(ESR)-Wert ≤ 5,1 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab+MTX (RR = 0,14 [0,02–0,98], p = 0,048) zeigte, konnte in der Patientengruppe mit einem schwereren Krankheitsstadium (DAS28-4(ESR) > 5,1) kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Während sich auf Basis der Meta-Analyse hingegen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Subgruppe DAS28-4(ESR)-Wert ≤ 5,1 zeigte, ergab sich in der Subgruppe DAS28-4(ESR) > 5,1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (RR = 1,29 [1,04–1,59], p = 0,018).

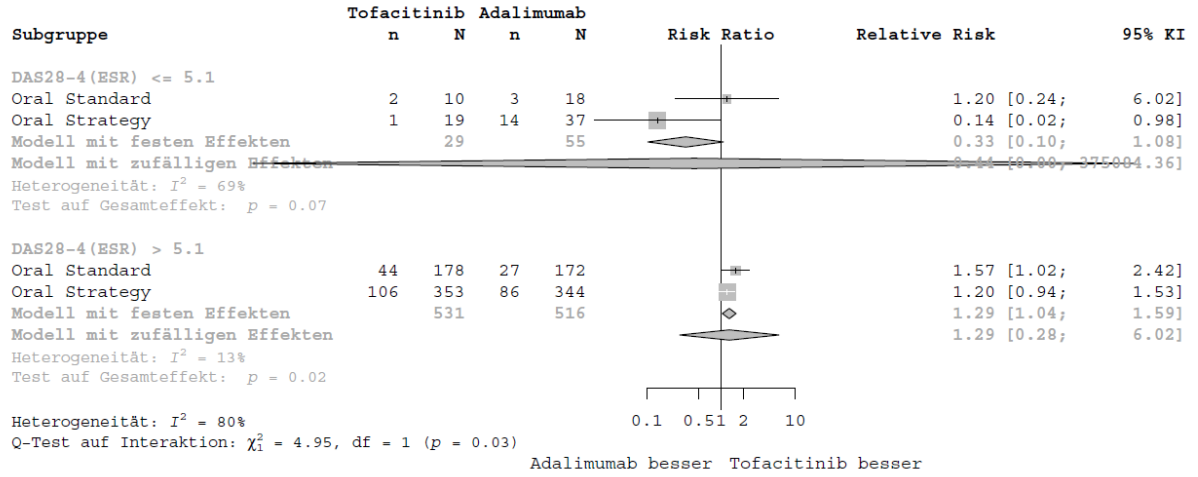


Abbildung 846: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Relatives Risiko (NRI)

Tabelle 4-156: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „ACR50 Response“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
ACR50 Response nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,364	p = 0,528	p = 0,997
Alter	p = 0,869	p = 0,354	p = 0,386
Region	p = 0,777	p = 0,477	p = 0,710
DAS28-4(ESR)	p = 0,358	**p = 0,018**	**p = 0,012**

Abkürzungen: ACR = *American College of Rheumatology*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Auch hinsichtlich der ACR50 Response zeigte sich für das Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ in der Studie ORAL STRATEGY (p = 0,018) sowie in der Meta-Analyse (p = 0,012) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Diese Effektmodifikation konnte nicht in der Studie ORAL STANDARD beobachtet werden. Nachfolgend wird die Effektmodifikation der Studie ORAL STRATEGY im Detail dargestellt.

Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „ACR50 Response“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert**
Morbidität			
ACR50 Response nach 12 Monaten			
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1			
ORAL STRATEGY	3/19 (15,8)	20/37 (54,1)	**0,29 [0,10–0,86], p = 0,026**
Meta-Analyse			**0,46 [0,23–0,92], p = 0,027**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1			
ORAL STRATEGY	174/353 (49,3)	156/344 (45,4)	1,09 [0,93–1,27], p = 0,298
Meta-Analyse			1,13 [0,99–1,29], p = 0,078
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY			**p = 0,018**
Interaktions-p-Wert Meta-Analyse			**p = 0,012**

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Während sich in der Studie ORAL STRATEGY für die Subgruppe der Patienten mit einem DAS28-4(ESR)-Wert ≤ 5,1 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab+MTX (RR = 0,29 [0,10–0,86], p = 0,026) zeigte, konnte in der Patientengruppe mit einem schwereren Krankheitsstadium (DAS28-4(ESR) > 5,1) kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Dieses Ergebnis konnte ebenso auf Basis der Meta-Analyse beobachtet werden.

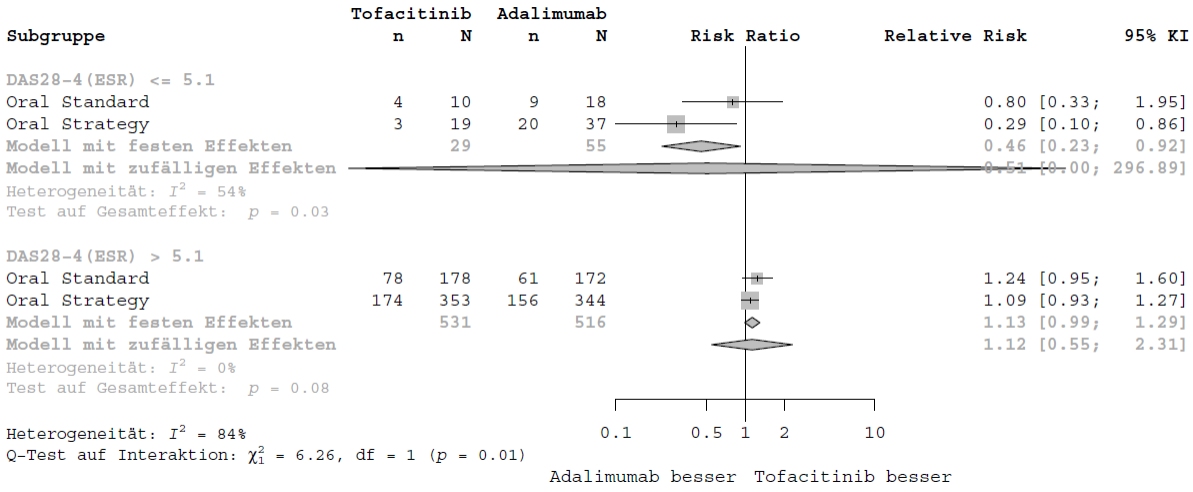


Abbildung 847: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Relatives Risiko (NRI)

Tabelle 4-158: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,812	p = 0,916	p = 0,838
Alter	p = 0,979	p = 0,440	p = 0,551
Region	p = NA	p = 0,363	p = 0,909
DAS28-4(ESR)	p = 0,715	p = 0,084	p = 0,104

Abkürzungen: ACR = *American College of Rheumatology*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, NA = Nicht verfügbar (das verwendete Modell konvergiert aufgrund von null Ereignissen nicht mehr, weshalb nachfolgend keine Interaktion dargestellt werden kann; Unter Verwendung eines Korrekturfaktors von 0,5 beträgt der Interaktions-p-Wert p = 0,086).

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.2.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SDAI“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SDAI“.

Tabelle 4-159: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SDAI“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,131	p = 0,985	p = 0,398
Alter	p = 0,799	p = 0,366	p = 0,568
Region	p = NA	p = 0,648	p = 0,955
DAS28-4(ESR)	p = 0,821	p = 0,229	p = 0,391
SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,091	p = 0,466	p = 0,690
Alter	p = 0,624	p = 0,169	p = 0,363
Region	p = 0,826	p = 0,892	p = 0,808
DAS28-4(ESR)	p = 0,256	p = 0,726	p = 0,328

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*, NA = Nicht verfügbar (das verwendete Modell konvergiert aufgrund von null Ereignissen nicht mehr, weshalb nachfolgend keine Interaktion dargestellt werden kann; Unter Verwendung eines Korrekturfaktors von 0,5 beträgt der Interaktions-p-Wert p = 0,300), SDAI = *Simplified Disease Activity Index*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation für einen der beiden definierten Schwellenwerte vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation für einen der beiden definierten Schwellenwerte vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation für einen der beiden definierten Schwellenwerte vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation für einen der beiden definierten Schwellenwerte vor.

4.3.1.3.2.2.2.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „CDAI“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „CDAI“.

Tabelle 4-160: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „CDAI“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,292	p = 0,789	p = 0,433
Alter	p = 0,683	p = 0,673	p = 0,531
Region	p = NA	p = 0,802	p = 0,968
DAS28-4(ESR)	p = 0,648	p = 0,345	p = 0,601
CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,086	p = 0,534	p = 0,623
Alter	p = 0,872	p = 0,052	p = 0,122
Region	p = 0,621	p = 0,750	p = 0,706
DAS28-4(ESR)	p = 0,398	p = 0,661	p = 0,384

Abkürzungen: CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*, NA = Nicht verfügbar (das verwendete Modell konvergiert aufgrund von null Ereignissen nicht mehr, weshalb nachfolgend keine Interaktion dargestellt werden kann; Unter Verwendung eines Korrekturfaktors von 0,5 beträgt der Interaktions-p-Wert p = 0,158).

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation für einen der beiden definierten Schwellenwerte vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation für einen der beiden definierten Schwellenwerte vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation für einen der beiden definierten Schwellenwerte vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation für einen der beiden definierten Schwellenwerte vor.

4.3.1.3.2.2.2.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“.

Tabelle 4-161: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,305	p = 0,205	p = 0,667
Alter	p = 0,647	p = 0,836	p = 0,651
Region	p = 0,325	p = 0,381	p = 0,519
DAS28-4(ESR)	p = 0,089	p = 0,174	p = 0,778

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-162: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (mittlere Veränderungen Monat 12 gegenüber Studienbeginn)“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,705	p = 0,675	p = 0,551
Alter	p = 0,723	p = 0,249	p = 0,575
Region	p = 0,292	p = 0,352	p = 0,180
DAS28-4(ESR)	p = 0,868	p = 0,285	p = 0,417
Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), VAS = *Visual Analogue Scale*.			

Subgruppen: Geschlecht

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ keine Belege für Effektmodifikation.

Subgruppen: Alter

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ keine Belege für Effektmodifikation.

Subgruppen: Region

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ keine Belege für Effektmodifikation.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ keine Belege für eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.2.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“.

Tabelle 4-163: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,756	p = 0,500	p = 0,715
Alter	p = 0,448	p = 0,833	p = 0,759
Region	p = 0,569	p = 0,788	p = 0,985
DAS28-4(ESR)	p = 0,367	p = 0,596	p = 0,945

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*, PatGA = *Patient Global Assessment.*

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-164: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (mittlere Veränderungen Monat 12 gegenüber Studienbeginn)“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,917	p = 0,682	p = 0,713
Alter	p = 0,646	p = 0,941	p = 0,743
Region	p = 0,271	p = 0,851	p = 0,397
DAS28-4(ESR)	p = 0,826	p = 0,155	p = 0,164

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), VAS = *Visual Analogue Scale*.

Subgruppen: Geschlecht

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ keine Belege für Effektmodifikation.

Subgruppen: Alter

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ keine Belege für Effektmodifikation.

Subgruppen: Region

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ keine Belege für Effektmodifikation.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ keine Belege für eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.2.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“.

Tabelle 4-165: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,578	p = 0,371	p = 0,715
Alter	p = 0,972	p = 0,270	p = 0,391
Region	p = 0,816	p = 0,672	p = 0,862
DAS28-4(ESR)	p = 0,952	p = 0,575	p = 0,679

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*, PhyGA = *Physician Global Assessment.*

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-166: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten (mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn) – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,733	p = 0,884	p = 0,685
Alter	p = 0,173	p = 0,940	p = 0,467
Region	p = 0,246	p = 0,953	p = 0,941
DAS28-4(ESR)	p = 0,355	p = 0,126	p = 0,071

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), PhyGA = *Physician Global Assessment.*

Subgruppen: Geschlecht

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ keine Belege für Effektmodifikation.

Subgruppen: Alter

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ keine Belege für Effektmodifikation.

Subgruppen: Region

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ keine Belege für Effektmodifikation.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ keine Belege für eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.2.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“.

Tabelle 4-167: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,276	p = 0,622	p = 0,821
Alter	p = 0,881	p = 0,121	p = 0,270
Region	p = 0,549	p = 0,938	p = 0,963
DAS28-4(ESR)	p = 0,866	p = 0,434	p = 0,461
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,608	nicht erhoben	nicht anwendbar
Alter	p = 0,951	nicht erhoben	nicht anwendbar
Region	p = 0,210	nicht erhoben	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,832	nicht erhoben	nicht anwendbar

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Die Berechnung möglicher Subgruppenunterschiede auf Basis von 68 Gelenken konnte nur in der Studie ORAL STANDARD durchgeführt werden, da die Beurteilung in der Studie ORAL STRATEGY nur auf lediglich 28 Gelenken beruhte.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Die Berechnung möglicher Subgruppenunterschiede auf Basis von 68 Gelenken konnte nur in der Studie ORAL STANDARD durchgeführt werden, da die Beurteilung in der Studie ORAL STRATEGY nur auf lediglich 28 Gelenken beruhte.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Die Berechnung möglicher Subgruppenunterschiede auf Basis von 68 Gelenken konnte nur in der Studie ORAL STANDARD durchgeführt werden, da die Beurteilung in der Studie ORAL STRATEGY nur auf lediglich 28 Gelenken beruhte.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Die Berechnung möglicher Subgruppenunterschiede auf Basis von 68 Gelenken konnte nur in der Studie ORAL STANDARD durchgeführt werden, da die Beurteilung in der Studie ORAL STRATEGY nur auf lediglich 28 Gelenken beruhte.

4.3.1.3.2.2.2.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“.

Tabelle 4-168: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,265	p = 0,992	p = 0,519
Alter	p = 0,735	**p = 0,047**	p = 0,071
Region	p = 0,368	p = 0,407	p = 0,920
DAS28-4(ESR)	p = 0,761	p = 0,997	p = 0,858
Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,434	nicht erhoben	nicht anwendbar
Alter	p = 0,053	nicht erhoben	nicht anwendbar
Region	p = 0,415	nicht erhoben	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,833	nicht erhoben	nicht anwendbar

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Die Berechnung möglicher Subgruppenunterschiede auf Basis von 66 Gelenken konnte nur in der Studie ORAL STANDARD durchgeführt werden, da die Beurteilung in der Studie ORAL STRATEGY nur auf lediglich 28 Gelenken beruhte.

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-169: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Alter

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert**
Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten			
Subgruppe: Alter ≤ 65 Jahre			
ORAL STRATEGY	167/337 (49,6)	181/333 (54,4)	0,91 [0,79–1,05], p = 0,214
Subgruppe: Alter > 65 Jahre			
ORAL STRATEGY	23/39 (59,0)	22/53 (41,5)	1,42 [0,94–2,15], p = 0,096
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY			**p = 0,047**

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Trotz des Belegs für eine Effektmodifikation in der Subrguppe „Alter“ konnte in keiner der beiden Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

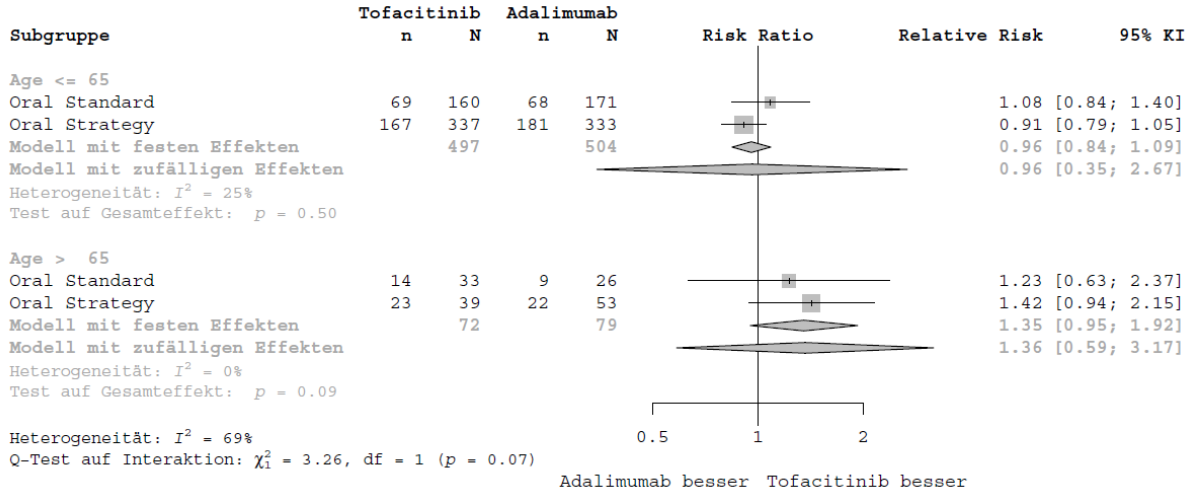


Abbildung 848: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Alter (Baseline Alter ≤ 65, > 65) – Relatives Risiko (NRI)

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für Effektmodifikation vor.

Die Berechnung möglicher Subgruppenunterschiede auf Basis von 66 Gelenken konnte nur in der Studie ORAL STANDARD durchgeführt werden, da die Beurteilung in der Studie ORAL STRATEGY nur auf lediglich 28 Gelenken beruhte.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Die Berechnung möglicher Subgruppenunterschiede auf Basis von 66 Gelenken konnte nur in der Studie ORAL STANDARD durchgeführt werden, da die Beurteilung in der Studie ORAL STRATEGY nur auf lediglich 28 Gelenken beruhte.

4.3.1.3.2.2.2.11 Subgruppenanalysen für Endpunkt „FACIT-F“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „FACIT-F (Fatigue)“.

Tabelle 4-170: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,901	p = 0,452	p = 0,508
Alter	p = 0,977	p = 0,671	p = 0,758
Region	p = 0,770	p = 0,550	p = 0,762
DAS28-4(ESR)	p = 0,720	p = 0,156	p = 0,313

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*, LOCF = *Last Observation Carried Forward*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.2.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „HAQ-DI“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „HAQ-DI“.

Tabelle 4-171: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „HAQ-DI“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,456	p = 0,366	p = 0,789
Alter	p = 0,799	p = 0,604	p = 0,587
Region	p = 0,479	**p = 0,020**	p = 0,075
DAS28-4(ESR)	p = 0,364	p = 0,550	p = 0,304
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,336	p = 0,342	p = 0,868
Alter	p = 0,777	p = 0,739	p = 0,605
Region	p = 0,867	p = 0,311	p = 0,682
DAS28-4(ESR)	p = 0,753	p = 0,727	p = 0,623
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,657	p = 0,338	p = 0,635
Alter	p = 0,539	p = 0,515	p = 0,845
Region	p = 0,993	p = 0,428	p = 0,691
DAS28-4(ESR)	p = 0,943	p = 0,177	p = 0,234

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, LOCF = *Last Observation Carried Forward*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation für einen der beiden definierten Schwellenwerte vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation für einen der beiden definierten Schwellenwerte vor.

Subgruppen: Region

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Region“ zeigte sich lediglich beim Schwellenwert von $\geq 0{,}22$ ein Beleg ($p = 0{,}020$) für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STRATEGY. In der Studie ORAL STANDARD und in der Meta-Analyse konnte diese Effektmodifikation nicht beobachtet werden.

Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Region

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert**
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten			
Subgruppe: Europa			
ORAL STRATEGY	104/150 (69,3)	87/154 (56,5)	**1,23 [1,03–1,46], p = 0,022**
Subgruppe: USA / Kanada			
ORAL STRATEGY	32/71 (45,1)	45/73 (61,6)	0,73 [0,53–1,00], p = 0,051
Subgruppe: Lateinamerika			
ORAL STRATEGY	61/91 (67,0)	66/92 (71,7)	0,93 [0,77–1,13], p = 0,491
Subgruppe: Sonstige			
ORAL STRATEGY	44/64 (68,8)	49/67 (73,1)	0,94 [0,75–1,17], p = 0,582
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY			**p = 0,020**

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko.
Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Innerhalb der Effektmodifikation des HAQ-DI ≥ 0,22 – Region ergab sich lediglich in der Subgruppenkategorie „Europa“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der mit Tofacitinib+MTX behandelten Patienten gegenüber einer Behandlung mit Adalimumab+MTX (RR = 1,23; 95 %-KI [1,03–1,46], p = 0,022). In den Subgruppenausprägungen „USA/Kanada“, „Lateinamerika“ sowie „Sonstige“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

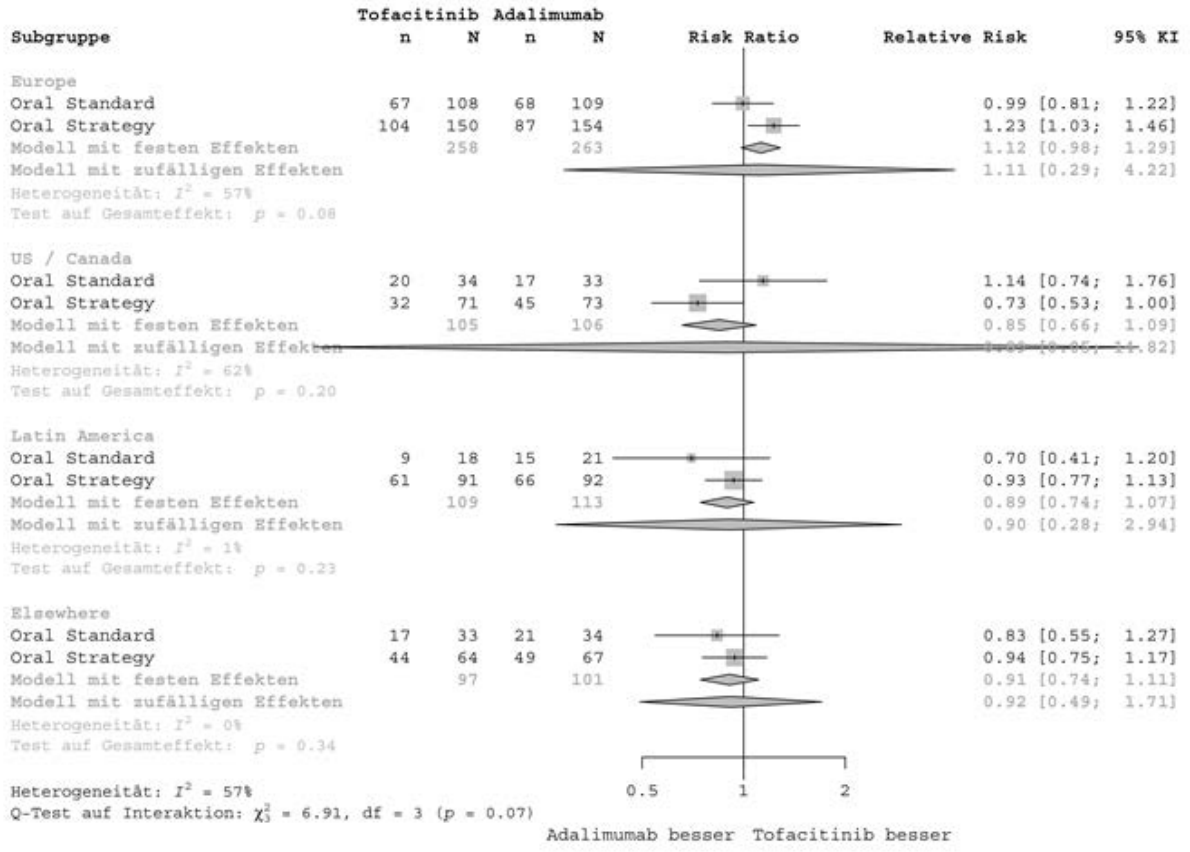


Abbildung 849: Forest-Plot zur Morbidität („Funktionsstatus – HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zu Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige) – Relatives Risiko (NRI)

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation für einen der beiden definierten Schwellenwerte vor.

4.3.1.3.2.2.2.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „WLQ“.

Tabelle 4-173: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert		
Gesamtpopulation[a]			
Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,624	nicht erhoben	nicht anwendbar
Alter	p = NA[1]	nicht erhoben	nicht anwendbar
Region	p = NA[2]	nicht erhoben	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	p = NA[3]	nicht erhoben	nicht anwendbar
Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,712	nicht erhoben	nicht anwendbar
Alter	p = NA[4]	nicht erhoben	nicht anwendbar
Region	p = 0,691	nicht erhoben	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,436	nicht erhoben	nicht anwendbar
Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,103	nicht erhoben	nicht anwendbar
Alter	p = NA[5]	nicht erhoben	nicht anwendbar
Region	p = NA[6]	nicht erhoben	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,064	nicht erhoben	nicht anwendbar
Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,705	nicht erhoben	nicht anwendbar
Alter	p = NA[7]	nicht erhoben	nicht anwendbar
Region	p = 0,754	nicht erhoben	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,521	nicht erhoben	nicht anwendbar

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation[a]			
Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,771	nicht erhoben	nicht anwendbar
Alter	p = NA[8]	nicht erhoben	nicht anwendbar
Region	p = 0,476	nicht erhoben	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,516	nicht erhoben	nicht anwendbar

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*, NA = Nicht verfügbar (das verwendete Modell konvergiert aufgrund von null Ereignissen nicht mehr, weshalb nachfolgend keine Interaktion dargestellt werden kann; Unter Verwendung eines Korrekturfaktors von 0,5 beträgt der Interaktions-p-Wert:
1: 0,400
2: 0,880
3: 0,492
4: 0,142
5: 0,536
6: 0,512
7: 0,226
8: 0,190

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

a: Da für die Studie ORAL STRATEGY keine Daten für den Endpunkt WLQ erhoben wurden, wird hier der Interaktions-p-Wert nur auf der Basis der Studie ORAL STANDARD dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen weder für den Indexscore noch für die Einzeldimensionen Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STANDARD vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen weder für den Indexscore noch für die Einzeldimensionen Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STANDARD vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen weder für den Indexscore noch für die Einzeldimensionen Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STANDARD vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen weder für den Indexscore noch für die Einzeldimensionen Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STANDARD vor.

Tabelle 4-174: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „WLQ“ mittlere Veränderung zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation[a]			
Indexscore nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,789	nicht erhoben	nicht anwendbar
Alter	p = 0,127	nicht erhoben	nicht anwendbar
Region	p = 0,897	nicht erhoben	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,631	nicht erhoben	nicht anwendbar
Zeitmanagement nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,966	nicht erhoben	nicht anwendbar
Alter	p = 0,315	nicht erhoben	nicht anwendbar
Region	p = 0,628	nicht erhoben	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,121	nicht erhoben	nicht anwendbar
Körperliche Anforderungen nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,580	nicht erhoben	nicht anwendbar
Alter	p = 0,655	nicht erhoben	nicht anwendbar
Region	p = 0,137	nicht erhoben	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	**p = 0,0003**	nicht erhoben	nicht anwendbar
Mentale/Interpersonelle Anforderungen nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,846	nicht erhoben	nicht anwendbar
Alter	p = 0,472	nicht erhoben	nicht anwendbar
Region	p = 0,732	nicht erhoben	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,943	nicht erhoben	nicht anwendbar

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation[a]			
Ergebnisorientierte Anforderungen nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,550	nicht erhoben	nicht anwendbar
Alter	p = 0,636	nicht erhoben	nicht anwendbar
Region	p = 0,987	nicht erhoben	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,315	nicht erhoben	nicht anwendbar

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*).

a: Da für die Studie ORAL STRATEGY keine Daten für den Endpunkt WLQ erhoben wurden, wird hier der Interaktions-p-Wert nur auf der Basis der Studie ORAL STANDARD dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ weder für den Indexscore noch für die Einzeldimensionen Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STANDARD.

Subgruppen: Alter

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ weder für den Indexscore noch für die Einzeldimensionen Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STANDARD.

Subgruppen: Region

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ weder für den Indexscore noch für die Einzeldimensionen Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STANDARD.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn konnte ein Beleg ($p = 0,0003$) für eine Effektmodifikation für die Dimension „Körperliche Anforderung“ für das Subgruppenmerkmal „DAS28-4(ESR)“ beobachtet werden. Bezüglich des Indexscores und der weiteren Einzeldimensionen ergaben sich keine Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STANDARD.

Tabelle 4-175: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „WLQ – Körperliche Anforderungen“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Subgruppe: DAS28-4(ESR)

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**	**Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
Morbidität							
WLQ – Körperliche Anforderungen							
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	7 8	46,4±28,30 44,5±22,46	3 7	15,6±22,75 70,2±41,49	-26,1±29,11 27,1±33,01	-58,62 [-91,25;-26,00] p = 0,001	-2,20 [-4,03;-0,37] p = 0,024
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	73 65	49,5±22,96 44,7±21,40	41 39	59,0±31,76 44,5±31,97	13,1±36,60 -0,2±34,59	12,74 [1,54;23,95] p = 0,026	0,46 [0,02;0,91] p = 0,043
Interaktions-p-Wert ORAL STANDARD						**p = 0,0003**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*), WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

4.3.1.3.2.2.2.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „WPAI“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „WPAI“.

Tabelle 4-176: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „WPAI“ mittlere Veränderung nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert		
Gesamtpopulation[a]			
WPAI – Prozentuale Arbeitszeit verpasst aufgrund gesundheitlicher Probleme			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	nicht erhoben	p = 0,647	nicht anwendbar
Alter	nicht erhoben	p = 0,897	nicht anwendbar
Region	nicht erhoben	p = 0,782	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	nicht erhoben	p = 0,984	nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	nicht erhoben	p = 0,419	nicht anwendbar
Alter	nicht erhoben	p = 0,056	nicht anwendbar
Region	nicht erhoben	p = 0,532	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	nicht erhoben	p = 0,487	nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	nicht erhoben	p = 0,863	nicht anwendbar
Alter	nicht erhoben	p = 0,639	nicht anwendbar
Region	nicht erhoben	p = 0,412	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	nicht erhoben	p = 0,967	nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der gesamten Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	nicht erhoben	p = 0,792	nicht anwendbar
Alter	nicht erhoben	p = 0,843	nicht anwendbar
Region	nicht erhoben	p = 0,773	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	nicht erhoben	p = 0,868	nicht anwendbar

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert		
Gesamtpopulation[a]			
WPAI – Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	nicht erhoben	p = 0,419	nicht anwendbar
Alter	nicht erhoben	p = 0,056	nicht anwendbar
Region	nicht erhoben	p = 0,532	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	nicht erhoben	p = 0,487	nicht anwendbar
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von anderen Gründen			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	nicht erhoben	p = 0,616	nicht anwendbar
Alter	nicht erhoben	p = 0,820	nicht anwendbar
Region	nicht erhoben	p = 0,994	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	nicht erhoben	p = 0,523	nicht anwendbar
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Arthritis			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	nicht erhoben	p = 0,873	nicht anwendbar
Alter	nicht erhoben	p = 0,785	nicht anwendbar
Region	nicht erhoben	p = 0,897	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	nicht erhoben	p = 0,811	nicht anwendbar
WPAI – Beeinflussung der Produktivität durch die rheumatoide Arthritis			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	nicht erhoben	p = 0,863	nicht anwendbar
Alter	nicht erhoben	p = 0,639	nicht anwendbar
Region	nicht erhoben	p = 0,412	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	nicht erhoben	p = 0,967	nicht anwendbar
WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	nicht erhoben	p = 0,674	nicht anwendbar
Alter	nicht erhoben	p = 0,608	nicht anwendbar
Region	nicht erhoben	p = 0,631	nicht anwendbar
DAS28-4(ESR)	nicht erhoben	**p = 0,0002**	nicht anwendbar

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*

a: Da für die Studie ORAL STANDARD keine Daten für den Endpunkt WPAI erhoben wurden, wird hier der Interaktions-p-Wert nur auf der Basis der Studie ORAL STRATEGY dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Für die mittleren Veränderungen zu Monat 12 ergaben sich für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ keine Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STRATEGY.

Subgruppen: Alter

Für die mittleren Veränderungen zu Monat 12 ergaben sich für das Subgruppenmerkmal „Alter“ keine Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STRATEGY.

Subgruppen: Region

Für die mittleren Veränderungen zu Monat 12 ergaben sich für das Subgruppenmerkmal „Region“ keine Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STRATEGY.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 konnte ein Beleg ($p = 0,0002$) für eine Effektmodifikation für die Dimension „WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen“ für das Subgruppenmerkmal „DAS28-4(ESR)“ beobachtet werden. Bezüglich des weiteren Fragen/Dimensionen ergaben sich keine Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STRATEGY.

Tabelle 4-177: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Subgruppe: DAS28-4(ESR)

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**	**Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
Morbidität							
WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen							
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	9 18	41,1±18,76 31,3±16,66	8 17	20,8±17,75 42,5±31,11	-23,3±25,85 11,7±33,35	-21,38 [-51,47;8,71] p = 0,159	-0,59 [-1,47;0,28] p = 0,175
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	158 133	27,4±19,73 28,8±17,33	98 89	36,6±15,42 33,8±17,30	5,7±17,54 2,3±16,60	3,15 [-1,19;7,50] p = 0,154	0,21 [-0,08;0,49] p = 0,161
Interaktions-p-Wert ORAL STANDARD						**p = 0,0002**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*), WPAI = *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire.*

4.3.1.3.2.2.2.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „MOS Schlafscore“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“.

Tabelle 4-178: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6)“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation[a]			
MOS Schlafscore (Verbesserung ≥ 6) nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,850	nicht erhoben	nicht durchführbar
Alter	p = 0,199	nicht erhoben	nicht durchführbar
Region	**p = 0,0499**	nicht erhoben	nicht durchführbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,319	nicht erhoben	nicht durchführbar

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MOS = *Medical Outcomes Study*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

a: Da für die Studie ORAL STRATEGY keine Daten für den Endpunkt MOS Schlafscore (Verbesserung ≥ 6) erhoben wurden, wird hier der Interaktions-p-Wert nur auf der Basis der Studie ORAL STANDARD dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „MOS Schlafscore (Verbesserung ≥ 6)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Region

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert
MOS Schlafscore (Verbesserung ≥ 6) nach 12 Monaten			
Subgruppe: Europa			
ORAL STANDARD	37/106 (34,9)	49/108 (45,4)	0,77 [0,55–1,07], p = 0,122
Subgruppe: USA / Kanada			
ORAL STANDARD	17/34 (50,0)	12/33 (36,4)	1,37 [0,78–2,41], p = 0,267
Subgruppe: Lateinamerika			
ORAL STANDARD	5/18 (27,8)	14/21 (66,7)	**0,42 [0,19–0,93], p = 0,033**
Subgruppe: Sonstige			
ORAL STANDARD	8/33 (24,2)	5/34 (14,7)	1,65 [0,60–4,52], p = 0,332
Interaktions-p-Wert ORAL STANDARD			**p = 0,0499**

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Innerhalb der Effektmodifikation des MOS-Schlafscore – Region in der Studie ORAL STANDARD ergab sich in der Subgruppenkategorie „Lateinamerika“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Adalimumab+MTX gegenüber Tofacitinib+MTX (RR = 0,42; 95 %-KI [0,19–0,93], p = 0,033). In den Subgruppenausprägungen „USA/Kanada“, „Lateinamerika“ sowie „Sonstige“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungen

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-180: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“ für die mittlere Veränderung zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation[a]			
MOS Schlafscore nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,685	nicht erhoben	nicht durchführbar
Alter	p = 0,834	nicht erhoben	nicht durchführbar
Region	**p = 0,033**	nicht erhoben	nicht durchführbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,696	nicht erhoben	nicht durchführbar

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MOS = *Medical Outcomes Study*.

a: Da für die Studie ORAL STRATEGY keine Daten für den Endpunkt MOS Schlafscore (Verbesserung ≥ 6) erhoben wurden, wird hier der Interaktions-p-Wert nur auf der Basis der Studie ORAL STANDARD dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ keine Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STANDARD.

Subgruppen: Alter

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ keine Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STANDARD.

Subgruppen: Region

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ ein Beleg für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STANDARD.

Tabelle 4-181: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Subgruppe: Region

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Morbidität							
MOS-Schlafscore							
Subgruppe: Europa							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	108 109	42,1±18,15 41,2±19,85	87 98	36,9±19,03 36,5±21,64	-4,7±18,67 4,8±15,24	0,15 [-3,96;-4,26] p = 0,943	0,01 [-0,28;0,30] p = 0,943
Subgruppe: USA/Kanada							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	35 34	51,8±20,68 43,3±20,60	23 17	33,3±20,67 36,1±19,94	-17,1±19,00 -3,7±14,23	-11,35 [-20,01;-2,69] p = 0,011	-0,81 [-1,47;-0,15] p = 0,017
Subgruppe: Lateinamerika							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	20 21	38,2±23,58 47,3±19,25	10 17	33,3±16,63 32,4±15,76	-6,0±11,31 -16,9±14,93	6,39 [-4,13;16,91] p = 0,232	0,46 [-0,34;1,27] p = 0,247

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Subgruppe: Sonstige							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	33 34	33,9±23,12 34,0±17,36	25 25	29,1±15,94 35,5±18,23	-2,8±13,39 1,2±13,84	-3,04 [-10,36;4,29] p = 0,415	-0,23 [-0,79;0,33] p = 0,419
Interaktions-p-Wert ORAL STANDARD						**p = 0,033**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*),

Während sich für die Patienten in den USA/Kanada ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf den MOS-Schlafscore zugunsten von Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX zeigte, ergab sich innerhalb der restlichen Subgruppenkategorien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ keine Belege für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STANDARD.

4.3.1.3.2.2.2.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „EQ-5D VAS“.

Tabelle 4-182: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert		
Gesamtpopulation[a]			
EQ-5D VAS nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	nicht erhoben	p = 0,740	nicht durchführbar
Alter	nicht erhoben	p = 0,766	nicht durchführbar
Region	nicht erhoben	p = 0,439	nicht durchführbar
DAS28-4(ESR)	nicht erhoben	p = 0,075	nicht durchführbar

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*.

a: Da für die Studie ORAL STANDARD keine Daten für den Endpunkt EQ-5D VAS erhoben wurden, wird hier der Interaktions-p-Wert nur auf der Basis der Studie ORAL STRATEGY dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.3 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

4.3.1.3.2.2.3.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – RCT

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für die Komponentenscores bzw. die Domänen des Endpunkts „SF-36“.

Tabelle 4-183: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SF-36“ – Responderanalysen der Komponentenscores nach 12 Monaten– RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Körperlicher Komponentenscore ≥ 5 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,361	p = 0,998	p = 0,585
Alter	p = 0,539	p = 0,404	p = 0,803
Region	p = 0,746	p = 0,218	p = 0,270
DAS28-4(ESR)	p = 0,571	p = 0,104	p = 0,278
Psychischer Komponentenscore ≥ 5 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,605	p = 0,832	p = 0,902
Alter	p = 0,351	p = 0,234	p = 0,720
Region	p = 0,187	p = 0,420	p = 0,352
DAS28-4(ESR)	p = 0,653	p = 0,459	p = 0,701

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*, NA = Nicht anwendbar.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen für keinen der beiden Komponentenscores Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen für keinen der beiden Komponentenscores Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen für keinen der beiden Komponentenscores Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen für keinen der beiden Komponentenscores Belege für eine Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-184: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SF-36“ – Responderanalysen der Einzeldimensionen nach 12 Monaten – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Vitalität ≥ 5 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,711	p = 0,103	p = 0,124
Alter	p = 0,869	p = 0,960	p = 0,896
Region	p = 0,136	p = 0,387	p = 0,471
DAS28-4(ESR)	p = 0,310	p = 0,061	p = 0,283
Körperliche Funktion ≥ 5 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,449	p = 0,369	p = 0,240
Alter	p = 0,692	p = 0,936	p = 0,793
Region	p = 0,717	p = 0,519	p = 0,475
DAS28-4(ESR)	p = 0,845	p = 0,258	p = 0,399
Körperliche Schmerzen ≥ 5 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,892	p = 0,899	p = 0,951
Alter	p = 0,588	p = 0,924	p = 0,889
Region	p = 0,777	p = 0,195	p = 0,437
DAS28-4(ESR)	p = 0,364	**p = 0,029**	p = 0,140
Allgemeine Gesundheit ≥ 5 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,404	p = 0,205	p = 0,636
Alter	p = 0,832	p = 0,420	p = 0,658
Region	p = 0,105	p = 0,611	p = 0,681
DAS28-4(ESR)	p = 0,931	**p = 0,030**	**p = 0,038**
Körperliche Rollenfunktion ≥ 5 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,813	p = 0,714	p = 0,884
Alter	p = 0,761	p = 0,228	p = 0,271
Region	p = 0,933	**p = 0,039**	p = 0,198
DAS28-4(ESR)	p = 0,440	p = 0,311	p = 0,679

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Emotionale Rollenfunktion ≥ 5 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,742	p = 0,671	p = 0,577
Alter	p = 0,277	p = 0,576	p = 0,835
Region	p = 0,526	p = 0,216	p = 0,145
DAS28-4(ESR)	p = 0,511	p = 0,853	p = 0,822
Psychisches Wohlbefinden ≥ 5 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,244	p = 0,085	**p = 0,038**
Alter	p = 0,922	p = 0,299	p = 0,396
Region	p = 0,070	p = 0,496	p = 0,418
DAS28-4(ESR)	p = 0,462	p = 0,078	p = 0,060
Soziale Funktion ≥ 5 nach 12 Monaten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,229	p = 0,855	p = 0,576
Alter	p = 0,315	p = 0,312	p = 0,153
Region	p = 0,733	p = 0,751	p = 0,604
DAS28-4(ESR)	**p = 0,038**	p = 0,171	p = 0,998

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Subgruppen: Geschlecht

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ zeigte sich lediglich für die Einzeldimension „Psychisches Wohlbefinden“ ein Beleg für eine Effektmodifikation in der Meta-Analyse (p = 0,038). Diese Effektmodifikation konnte in der Studie ORAL STANDARD sowie in der Studie ORAL STRATEGY nicht beobachtet werden.

Tabelle 4-185: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen: „Psychisches Wohlbefinden ≥ 5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Geschlecht

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert**
SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen			
Psychisches Wohlbefinden ≥ 5 nach 12 Monaten			
Subgruppe: Männlich			
Meta-Analyse			0,76 [0,55–1,05], p = 0,091
Subgruppe: Weiblich			
Meta-Analyse			1,10 [0,95–1,27], p = 0,191
Interaktions-p-Wert Meta-Analyse			**p = 0,038**

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko, SF-36 = *Short Form-36*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich der Einzeldimension „Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5)“ zeigten sich in der Subgruppenanalyse zum Geschlecht keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Meta-Analyse.

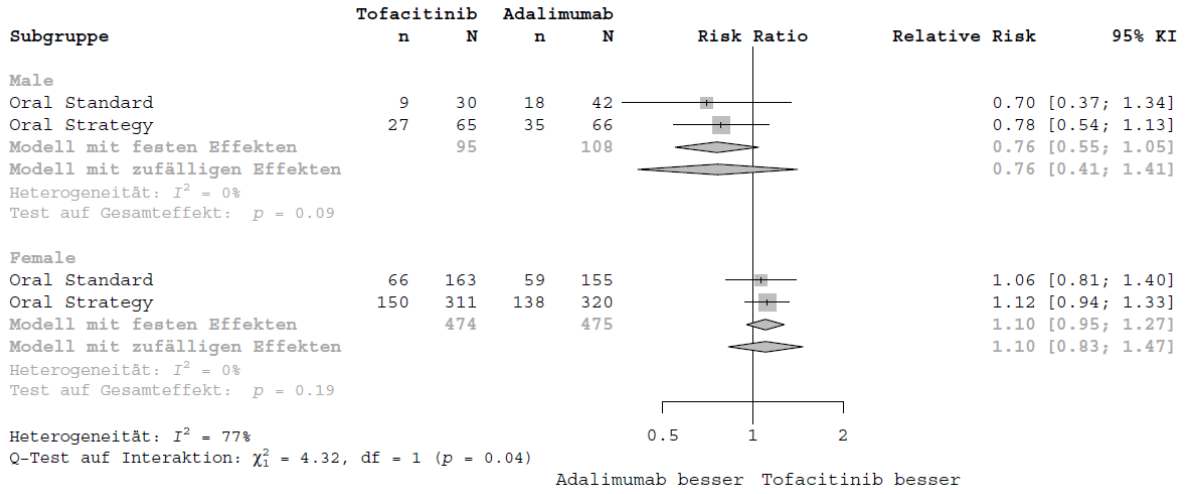


Abbildung 850: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Geschlecht (Männlich, Weiblich) – Relatives Risiko (NRI)

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen für keine der Domänen Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Region“ zeigte sich lediglich für die Einzeldimension „Körperliche Rollenfunktion“ ein Beleg für eine Effektmodifikation in der Studie ORAL STRATEGY. Diese Effektmodifikation konnte in der Studie ORAL STANDARD sowie in der Meta-Analyse nicht beobachtet werden.

Tabelle 4-186: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen: „Körperliche Rollenfunktion ≥ 5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Region

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert**
SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen			
Körperliche Rollenfunktion ≥ 5 nach 12 Monaten			
Subgruppe: Europa			
ORAL STRATEGY	85/150 (56,7)	64/154 (41,6)	**1,36 [1,08–1,72], p = 0,009**
Subgruppe: USA / Kanada			
ORAL STRATEGY	25/71 (35,2)	34/73 (46,6)	0,76 [0,51–1,13], p = 0,170
Subgruppe: Lateinamerika			
ORAL STRATEGY	44/91 (48,4)	49/92 (53,3)	0,91 [0,68–1,21], p = 0,507
Subgruppe: Sonstige			
ORAL STRATEGY	35/64 (54,7)	32/67 (47,8)	1,15 [0,82–1,60], p = 0,429
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY			**p = 0,039**

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko, SF-36 = *Short Form-36*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In Bezug auf die Einzeldimension „Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5)“ konnte ein Beleg für eine Interaktion in der Studie ORAL STRATEGY für das Merkmal Region festgestellt werden. Mit Ausnahme der Subgruppenkategorie „Europa“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Innerhalb der Subgruppe Europa zeigten mehr Patienten der Tofacitinib+MTX Behandlungsgruppe ein Ansprechen als unter Adalimumab+MTX. Das Ergebnis war statistisch signifikant mit einem relativen Risiko von 1,36 (95 %-KI [1,08–1,72], p = 0,009).

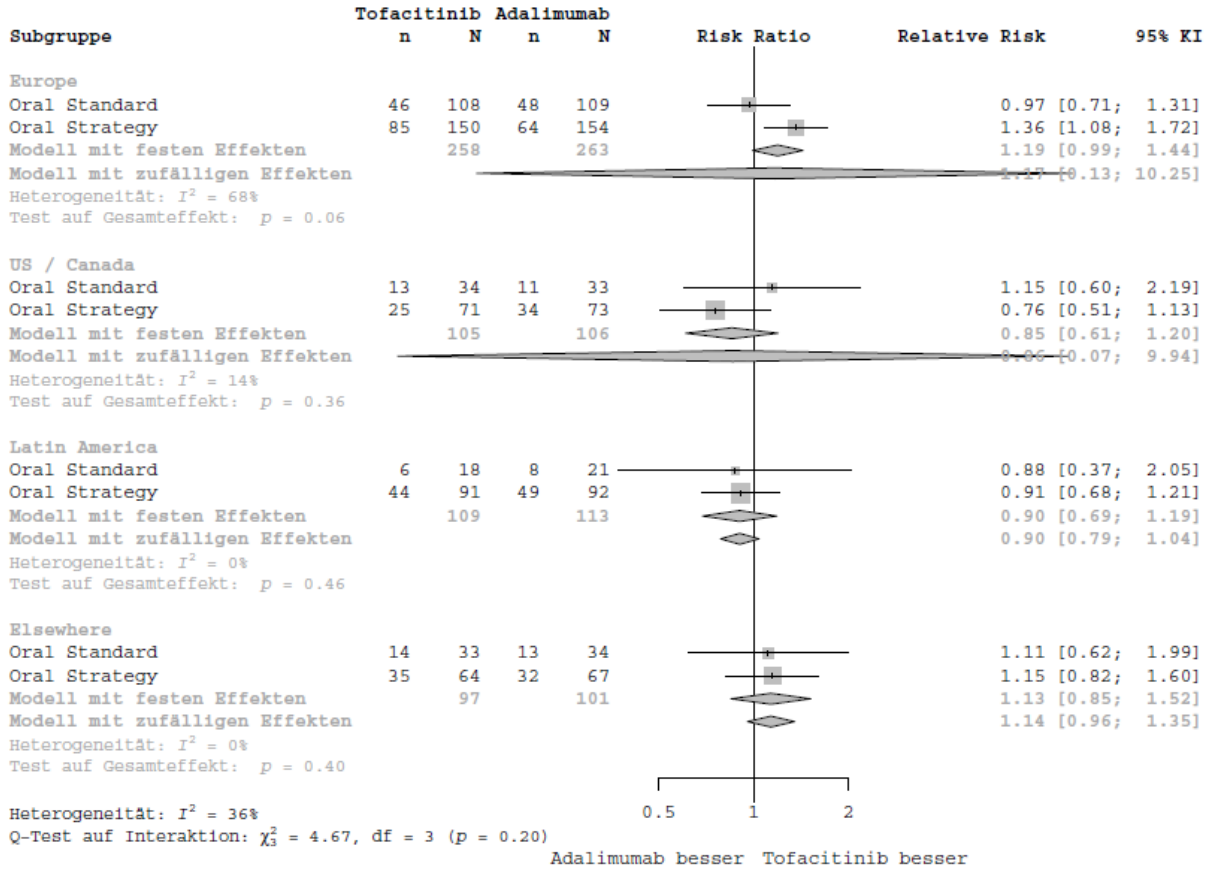


Abbildung 851: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zu Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige) – Relatives Risiko (NRI)

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Hinsichtlich des Subgrupppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ konnte in drei Einzeldimensionen ein Beleg für eine Effektmodifikation beobachtet werden. Während sich die Effektmodifikation für die allgemeine Gesundheit auf Ebene der Studie ORAL STRATEGY und der Meta-Analyse zeigte, konnte eine Effektmodifikation für die körperliche Schmerzen (ORAL STRATEGY) und soziale Funktion (ORAL STANDARD) nur auf Studienebene festgestellt werden.

Tabelle 4-187: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen: „Körperliche Schmerzen ≥ 5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert
SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen			
Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten			
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1			
ORAL STRATEGY	5/19 (26,3)	22/37 (59,5)	**0,44 [0,20–0,98], p = 0,045**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1			
ORAL STRATEGY	215/353 (60,9)	192/344 (55,8)	1,09 [0,96–1,24], p = 0,174
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY			**p = 0,029**

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko, SF-36 = *Short Form-36*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Auf Ebene der „Körperlichen Schmerzen (Verbesserung ≥ 5)“ ergab sich in der Studie ORAL STRATEGY für das Subgruppenmerkmal DAS28-4(ESR) ≤ 5,1 ein statisch signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX. Dieses Ergebnis konnte im Rahmen der Meta-Analyse nicht bestätigt werden (siehe Tabelle 4-187). Für das Subgruppenmerkmal DAS28-4(ESR) > 5,1 konnten ebenso keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

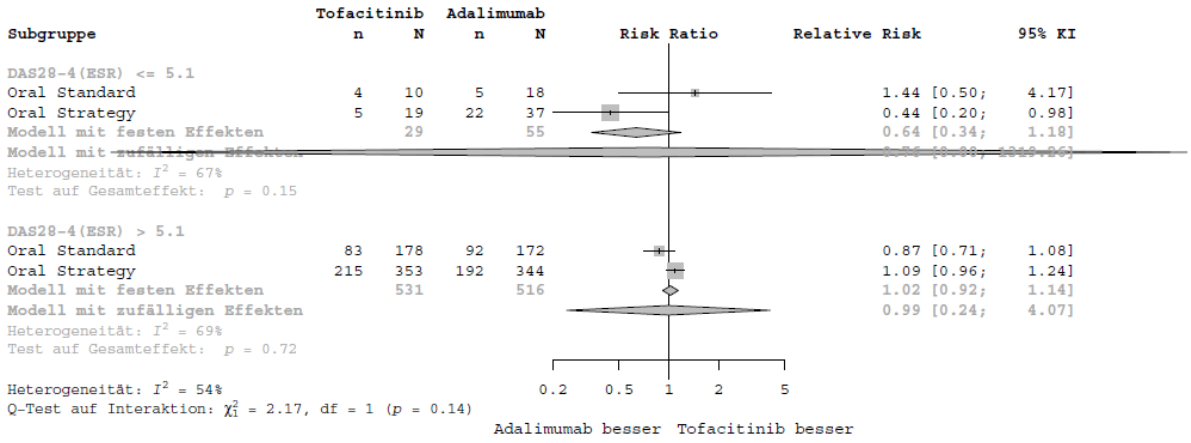


Abbildung 852: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Relatives Risiko (NRI)

Tabelle 4-188: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen: „Allgemeine Gesundheit ≥ 5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert**
SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen			
Allgemeine Gesundheit (Verbesserug ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten			
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1			
ORAL STRATEGY	1/19 (5,3)	14/37 (37,8)	**0,14 [0,02–0,98], p = 0,048**
Meta-Analyse			0,40 [0,15–1,08], p = 0,070
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1			
ORAL STRATEGY	170/353 (48,2)	136/344 (39,5)	**1,22 [1,03–1,44], p = 0,023**
Meta-Analyse			**1,15 [1,00–1,33], p = 0,049**
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY			**p = 0,030**
Interaktions-p-Wert Meta-Analyse			**p = 0,038**

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko, SF-36 = *Short Form-36*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Während sich in der Einzeldimension „Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5)“ für die Subgruppenausprägung „DAS28-4(ESR) > 5,1“ innerhalb der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Vorteil (RR = 1,22; 95 %-KI [1,03–1,44], p = 0,023) zugunsten von Tofacitinib+MTX zeigte, so wies Tofacitinib+MTX in der Subgruppenausprägung DAS28-4(ESR) ≤ 5,1 einen statistisch signifikanten Nachteil (RR = 0,14; 95 %KI [0,02–0,98], p = 0,048) gegenüber Adalimumab+MTX auf. Während der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Subgruppenausprägung „DAS28-4(ESR) > 5,1“ für die Meta-Analyse bestätigt werden konnte, zeigte sich in der Subgruppenausprägung DAS28-4(ESR) ≤ 5,1 kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen.

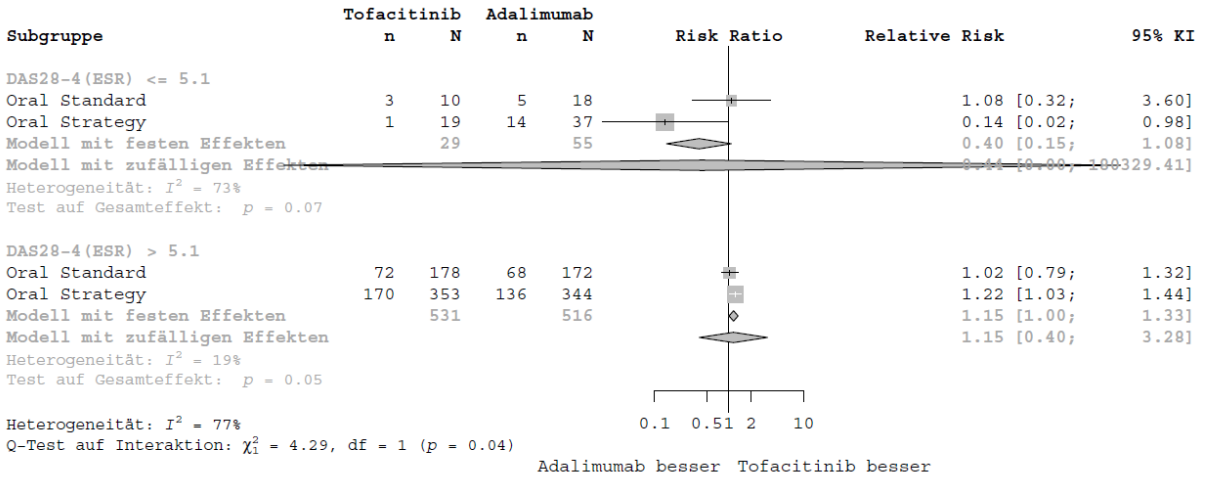


Abbildung 853: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Relatives Risiko (NRI)

Tabelle 4-189: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen: „Soziale Funktion ≥ 5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert**
SF-36 nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen			
Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten			
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1			
ORAL STANDARD	6/10 (60,0)	4/18 (22,2)	2,70 [0,99–7,35], p = 0,052
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1			
ORAL STANDARD	84/178 (47,2)	89/172 (51,7)	0,91 [0,74–1,13], p = 0,395
Interaktions-p-Wert ORAL STANDARD			**p = 0,038**

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, RR = Relatives Risiko, SF-36 = *Short Form-36*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich der Effektmodifikation für die Einzeldimension „Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5)“ für das Subgruppenmerkmal DAS28-4(ESR) in der Studie ORAL STANDARD, zeigte sich in keiner der beiden Subgruppenausprägungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

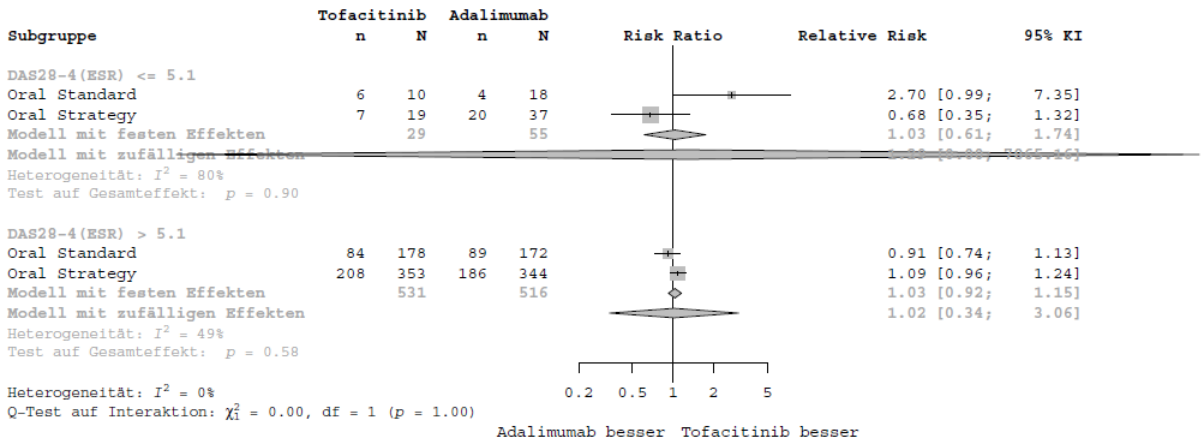


Abbildung 854: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Relatives Risiko (NRI)

Tabelle 4-190: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SF-36“ – mittlere Veränderungen zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Körperlicher Komponentenscore			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,622	**p = 0,038**	p = 0,112
Alter	p = 0,961	p = 0,287	p = 0,430
Region	p = 0,653	p = 0,227	p = 0,837
DAS28-4(ESR)	p = 0,437	**p = 0,014**	p = 0,097
Psychischer Komponentenscore			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,655	p = 0,815	p = 0,743
Alter	p = 0,249	p = 0,898	p = 0,656
Region	p = 0,152	p = 0,373	p = 0,063
DAS28-4(ESR)	p = 0,759	p = 0,094	p = 0,182
Vitalität			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,709	p = 0,941	p = 0,934
Alter	p = 0,811	p = 0,929	p = 0,899
Region	p = 0,765	p = 0,736	p = 0,868
DAS28-4(ESR)	p = 0,906	p = 0,051	p = 0,134
Körperliche Funktion			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,911	p = 0,157	p = 0,231
Alter	p = 0,713	p = 0,647	p = 0,652
Region	p = 0,847	p = 0,620	p = 0,816
DAS28-4(ESR)	p = 0,677	**p = 0,031**	p = 0,064
Körperliche Schmerzen			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,729	p = 0,221	p = 0,294
Alter	p = 0,883	p = 0,575	p = 0,717
Region	p = 0,692	p = 0,689	p = 0,538
DAS28-4(ESR)	p = 0,820	**p = 0,017**	p = 0,183

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Allgemeine Gesundheit			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,834	p = 0,089	p = 0,124
Alter	p = 0,675	**p = 0,022**	p = 0,117
Region	**p = 0,034**	p = 0,096	p = 0,506
DAS28-4(ESR)	p = 0,870	**p = 0,002**	**p = 0,009**
Körperliche Rollenfunktion			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,610	p = 0,121	p = 0,267
Alter	p = 0,733	p = 0,105	p = 0,264
Region	p = 0,553	p = 0,053	p = 0,256
DAS28-4(ESR)	p = 0,081	p = 0,166	p = 0,299
Emotionale Rollenfunktion			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,820	p = 0,152	p = 0,204
Alter	p = 0,779	p = 0,868	p = 0,803
Region	p = 0,093	p = 0,088	**p = 0,032**
DAS28-4(ESR)	p = 0,376	p = 0,094	p = 0,196
Psychisches Wohlbefinden			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,931	p = 0,604	p = 0,681
Alter	**p = 0,019**	p = 0,705	p = 0,388
Region	p = 0,303	p = 0,781	p = 0,293
DAS28-4(ESR)	p = 0,685	**p = 0,044**	**p = 0,048**
Soziale Funktion			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,151	p = 0,346	p = 0,147
Alter	p = 0510	p = 0,787	p = 0,918
Region	p = 0,562	p = 0,342	p = 0,123
DAS28-4(ESR)	p = 0,114	p = 0,221	p = 0,363

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), LOCF = *Last Observation Carried Forward*.

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – „Körperlicher Komponentenscore“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Geschlecht

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Lebensqualität							
Körperlicher Komponentenscore nach 12 Monaten: Geschlecht							
Subgruppe: Männlich							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	65 66	31,8±8,12 32,8±7,30	53 57	42,5±8,96 40,7±9,73	11,6±9,51 7,6±7,44	**3,56** **[0,73;6,39]** **p = 0,014**	**0,45** **[0,07;0,83]** **p = 0,020**
Subgruppe: Weiblich							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	310 316	31,7±6,63 31,5±7,43	256 256	40,6±8,27 40,4±8,98	8,9±7,83 8,8±8,38	0,24 [-1,01;1,48] p = 0,710	0,03 [-0,14;0,21] p = 0,715
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY						**p = 0,038**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*), SF-36 = *Short Form-36*.

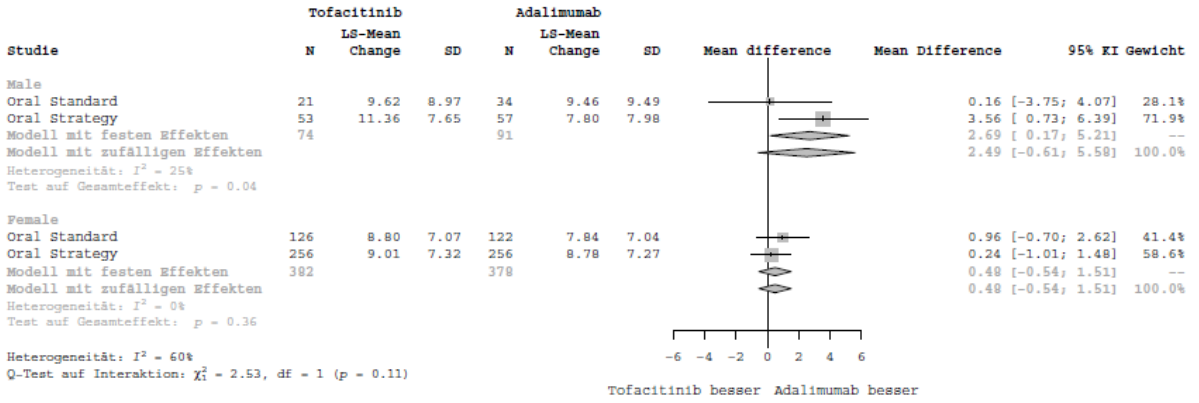


Abbildung 855: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperlicher Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Geschlecht (Männlich, Weiblich) – Mean Difference (keine Imputation)

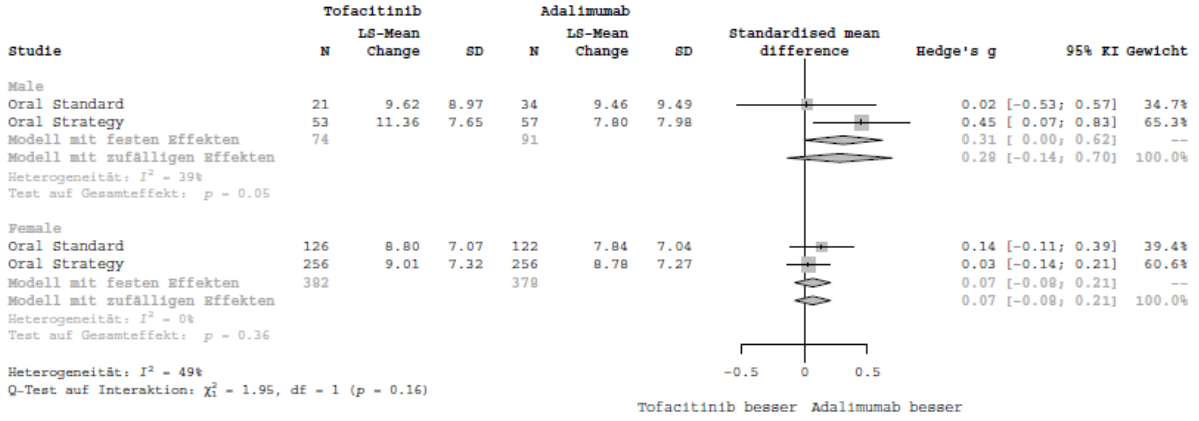


Abbildung 856: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperlicher Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Geschlecht (Männlich, Weiblich) – Hedges´g (keine Imputation)

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – „Körperlicher Komponentenscore“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Lebensqualität							
Körperlicher Komponentenscore nach 12 Monaten: DAS28-4(ESR)							
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	19 37	40,9±8,12 38,1±7,79	16 32	43,0±9,55 44,5±11,60	0,8±6,74 6,3±9,80	**-5,47** **[-10,73;-0,21]** **p = 0,042**	**-0,63** **[-1,25;-0,01]** **p = 0,047**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	352 343	31,2±6,38 31,0±7,07	290 280	40,8±8,30 40,0±8,70	9,8±7,94 8,9±8,01	1,06 [-0,10;2,23] p = 0,074	0,15 [-0,02;0,31] p = 0,081
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY						**p = 0,014**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*), SF-36 = *Short Form-36*.

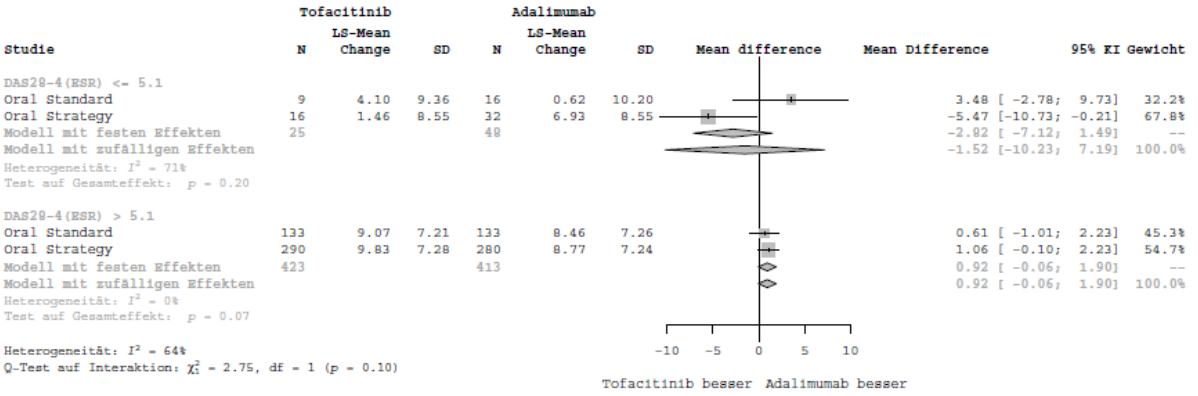


Abbildung 857: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperlicher Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Mean Difference (keine Imputation)

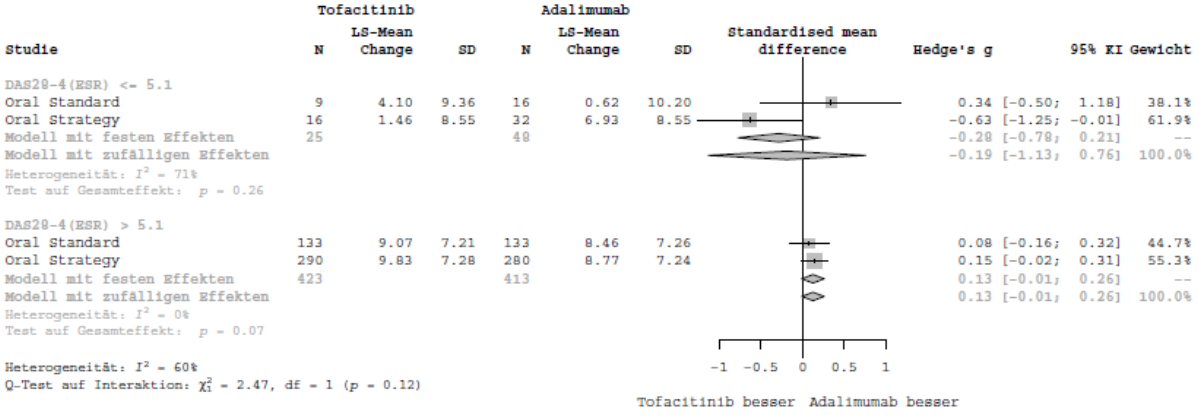


Abbildung 858: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperlicher Komponentenscore“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Hedges´g (keine Imputation)

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Körperliche Funktion“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Lebensqualität							
Körperliche Funktion nach 12 Monaten: DAS28-4(ESR)							
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	19 37	40,3±10,40 38,1±10,60	16 33	41,5±13,86 44,3±13,31	-0,1±8,67 5,9±10,37	**-6,32** **[-11,76;-0,88]** **p = 0,024**	**-0,70** **[-1,31;-0,08]** **p = 0,029**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	353 343	29,6±8,52 29,1±8,95	292 280	38,6±10,12 38,0±11,01	9,5±9,80 8,7±9,88	0,87 [-0,55;2,30] p = 0,228	0,10 [-0,07;0,26] p = 0,239
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY						**p = 0,031**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*), SF-36 = *Short Form-36*.

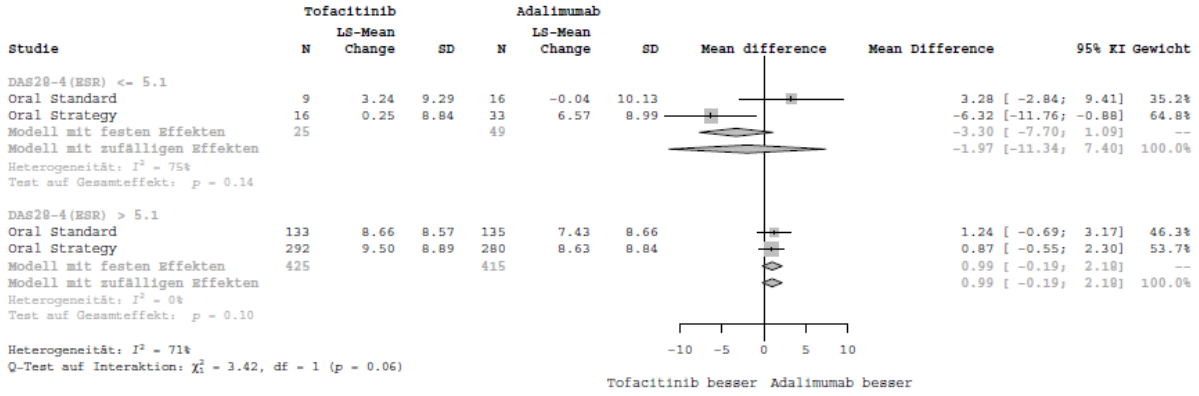


Abbildung 859: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperliche Funktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Mean Difference (keine Imputation)

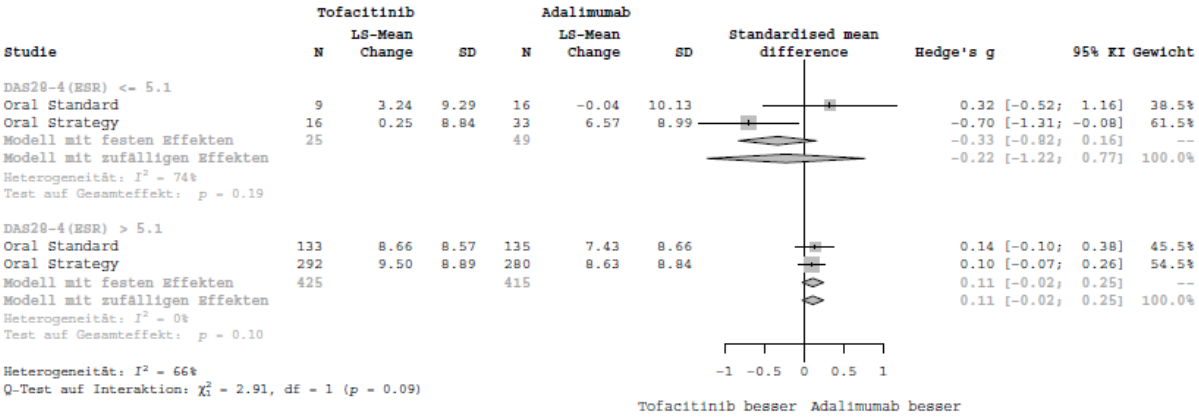


Abbildung 860: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperliche Funktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Hedges´g (keine Imputation)

Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Körperliche Schmerzen“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Lebensqualität							
Körperliche Schmerzen nach 12 Monaten: DAS28-4(ESR)							
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	19 37	41,1±8,79 38,9±8,97	16 33	46,3±10,19 48,5±10,02	3,3±11,50 9,5±12,13	-3,41 [-9,26;2,44] p = 0,250	-0,35 [-0,96;0,26] p = 0,253
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	353 343	31,6±6,39 31,5±6,97	292 280	43,2±8,42 42,0±8,97	11,8±8,75 10,4±9,37	**1,53** **[0,23;2,83]** **p = 0,021**	**0,19** **[0,02;0,35]** **p = 0,024**
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY						**p = 0,017**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*) , SF-36 = *Short Form-36*.

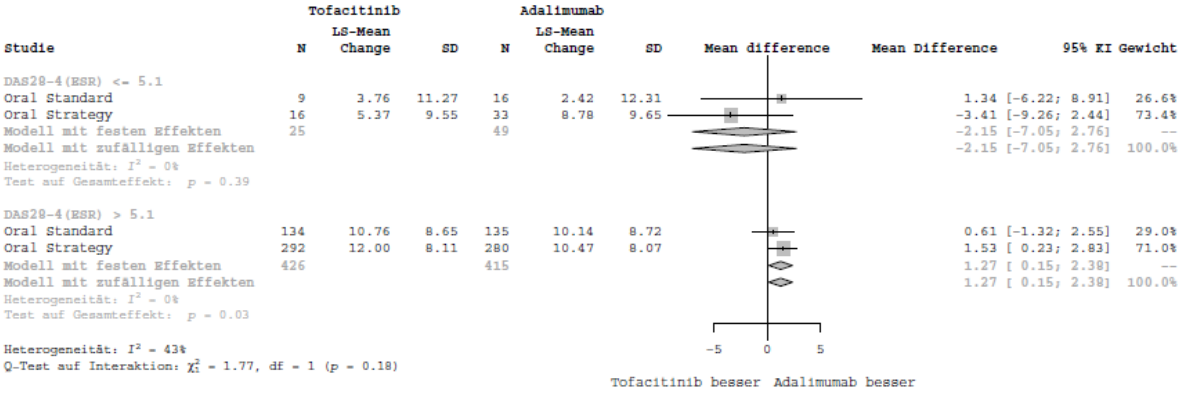


Abbildung 861: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperliche Schmerzen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Mean Difference (keine Imputation)

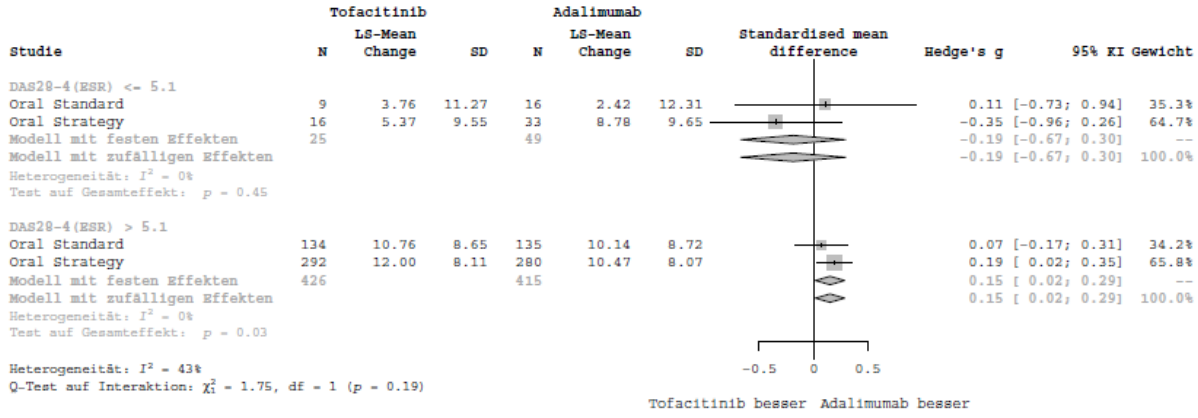


Abbildung 862: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Körperliche Schmerzen“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Hedges´g (keine Imputation)

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Allgemeine Gesundheit“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Alter

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Lebensqualität							
Allgemeine Gesundheit nach 12 Monaten: Alter							
Subgruppe: Alter ≤ 65 Jahre							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	336 330	33,8±7,51 34,6±8,59	279 271	40,6±8,77 41,1±9,65	6,7±8,46 6,6±9,00	0,06 [-1,21;1,32] p = 0,932	0,01 [-0,16;0,17] p = 0,933
Subgruppe: Alter > 65 Jahre							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	39 52	36,4±8,31 35,8±9,42	31 42	44,0±8,78 39,5±8,52	7,2±7,73 3,8±7,46	**4,09** **[1,00;7,19]** **p = 0,010**	**0,54** **[0,07;1,02]** **p = 0,026**
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY						**p = 0,022**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*) , SF-36 = *Short Form-36*.

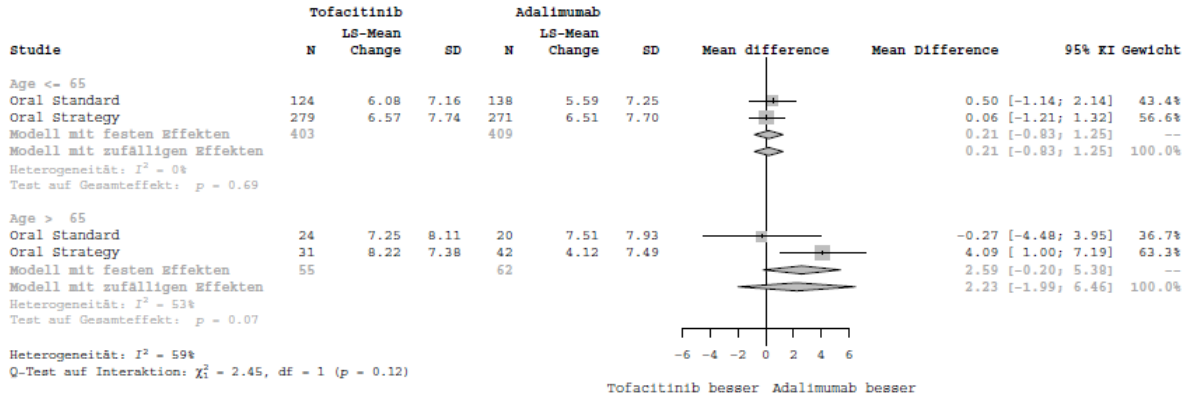


Abbildung 863: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Alter (Baseline Alter ≤ 65, > 65) – Mean Difference (keine Imputation)

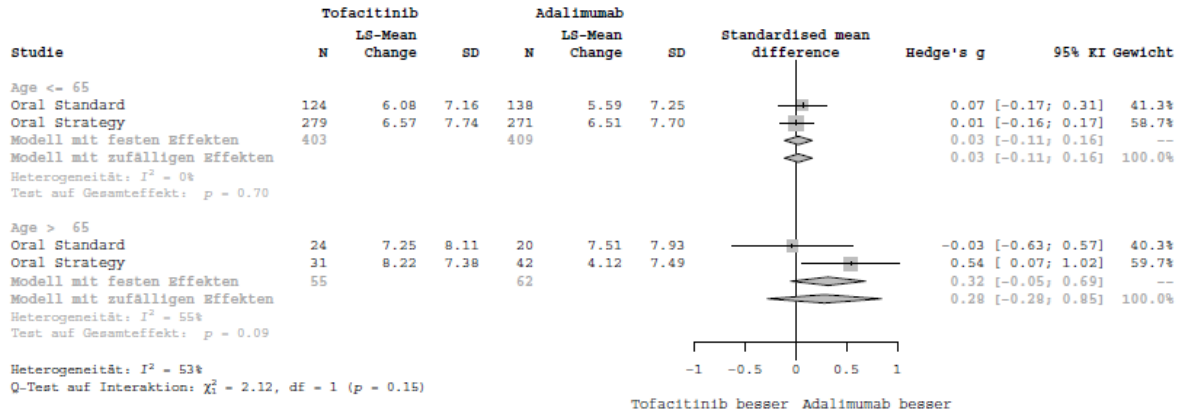


Abbildung 864: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Alter (Baseline Alter ≤ 65, > 65) – Hedges´g (keine Imputation)

Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Allgemeine Gesundheit“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Region

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Lebensqualität							
Allgemeine Gesundheit nach 12 Monaten: Region							
Subgruppe: Europa							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	110 110	34,2±7,80 34,1±7,17	90 98	38,8±9,12 39,9±8,59	4,5±6,96 5,9±7,27	-1,23 [-3,07;0,61] p = 0,189	-0,19 [-0,48;0,10] p = 0,191
Subgruppe: USA / Kanada							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	35 34	40,0±9,78 39,1±9,31	23 18	46,6±8,83 41,7±9,28	5,3±7,13 1,10±7,17	**4,22** **[0,47;7,97]** **p = 0,028**	**0,68** **[0,04;1,33]** **p = 0,038**
Subgruppe: Lateinamerika							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	20 21	32,9±8,59 33,0±8,59	10 17	39,5±11,35 39,6±9,08	8,6±12,19 7,8±6,98	-0,13 [-6,39;6,13] p = 0,967	-0,02 [-0,81;0,78] p = 0,967
Subgruppe: Sonstige							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	33 34	35,4±10,13 36,3±7,56	25 25	44,2±10,44 42,0±11,45	9,4±9,73 4,8±10,26	3,21 [-1,12;7,55] p = 0,145	0,41 [-0,16;0,97] p = 0,154

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Interaktions-p-Wert ORAL STANDARD						**p = 0,034**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*) , SF-36 = *Short Form-36*.

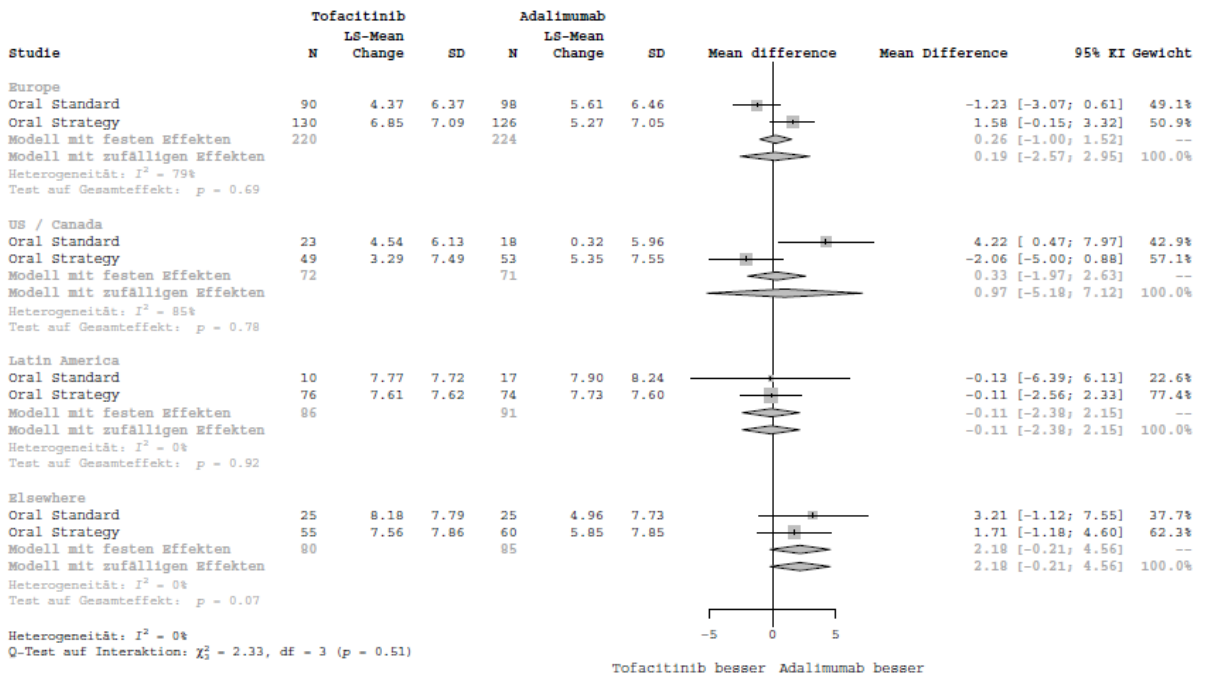


Abbildung 865: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zu Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige) – *Mean Difference* (keine Imputation)

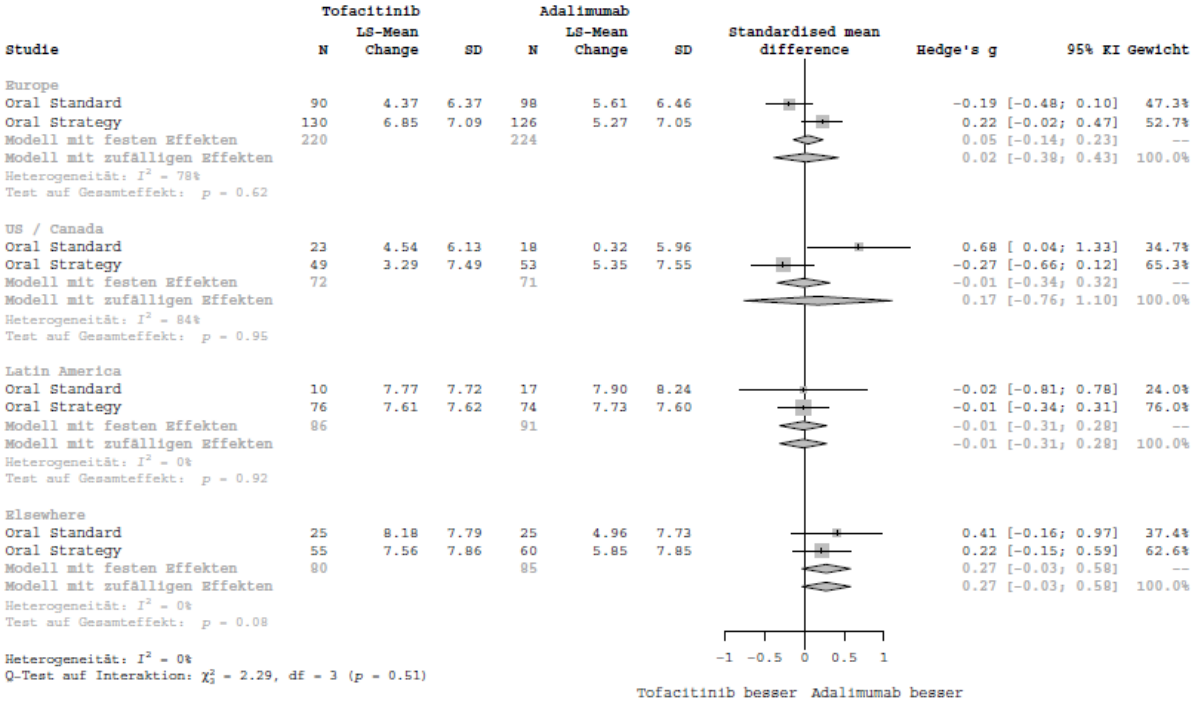


Abbildung 866: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zu Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige) – Hedges´g (keine Imputation)

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Allgemeine Gesundheit“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Lebensqualität							
Allgemeine Gesundheit nach 12 Monaten: DAS28-4(ESR)							
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	19 37	41,5±7,43 39,7±9,51	16 32	40,9±7,41 45,5±11,15	-2,3±6,86 5,0±8,60	**-6,11** **[-10,67;-1,55]** **p = 0,009**	**-0,81** **[-1,43;-0,18]** **p = 0,013**
Meta-Analyse						**-4,52** **[-8,39;-0,66]** **p = 0,022**	**-0,50** **[-1,00;-0,01]** **p = 0,047]**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	352 343	33,5±7,34 34,2±8,47	291 280	40,8±8,90 40,3±9,14	7,2±8,10 6,3±8,83	1,01 [-0,21;2,22] p = 0,106	0,13 [-0,03;0,30] p = 0,114
Meta-Analyse						0,81 [-0,20;1,82] p = 0,116	0,11 [-0,03;0,24] p = 0,115

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY						**p = 0,002**	
Interaktions-p-Wert Meta-Analyse						**p = 0,009**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*) , SF-36 = *Short Form-36*.

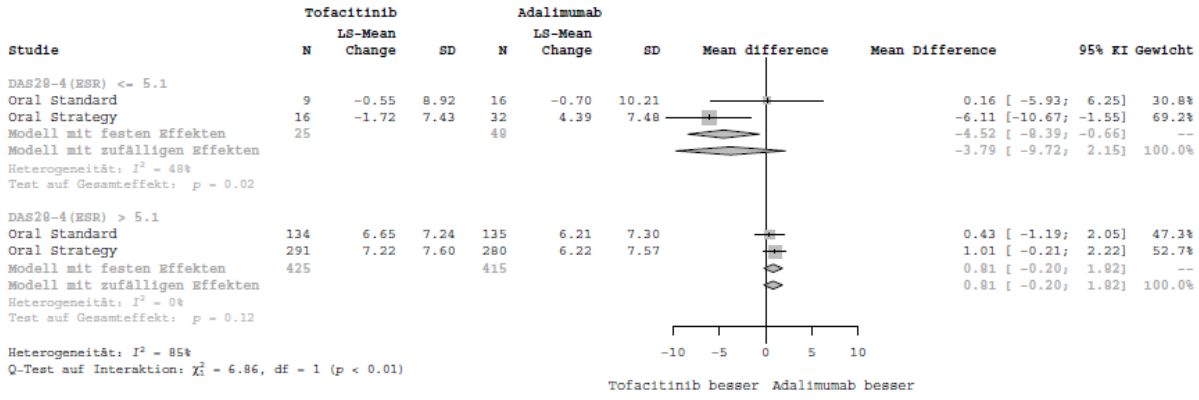


Abbildung 867: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – *Mean Difference* (keine Imputation)

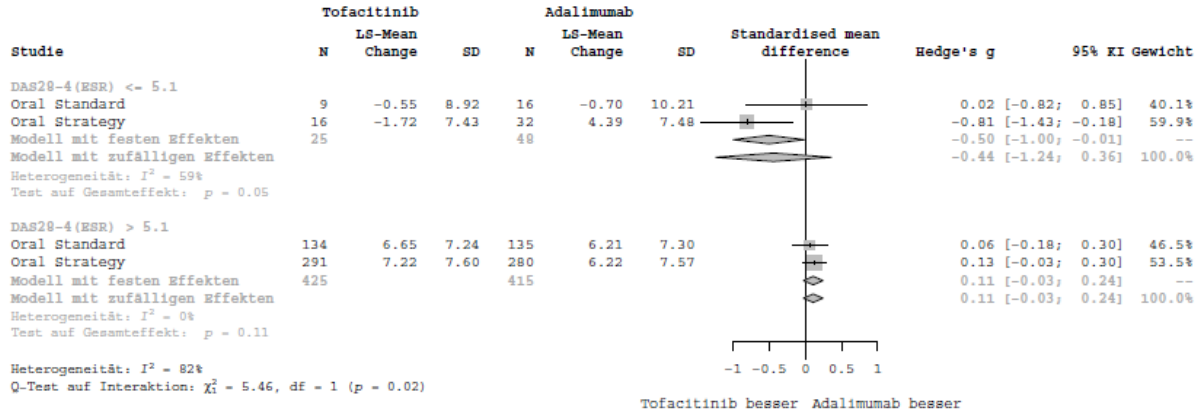


Abbildung 868: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Allgemeine Gesundheit“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Hedges´g (keine Imputation)

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Emotionale Rollenfunktion“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Region

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Lebensqualität							
Emotionale Rollenfunktion nach 12 Monaten: Region							
Subgruppe: Europa							
Meta-Analyse						-0,08 [-1,91;1,75] p = 0,933	-0,01 [-0,19;0,18] p = 0,944
Subgruppe: USA / Kanada							
Meta-Analyse						0,78 [-2,51;4,07] p = 0,644	0,08 [-0,25;0,41] p = 0,654
Subgruppe: Lateinamerika							
Meta-Analyse						-2,02 [-4,90;0,86] p = 0,169	-0,21 [-0,51;0,08] p = 0,159
Subgruppe: Sonstige							
Meta-Analyse						**4,16** **[1,09;7,23]** **p = 0,008**	**0,42** **[0,11;0,73]** **p = 0,008**

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Interaktions-p-Wert Meta-Analyse						**p = 0,032**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*) , SF-36 = *Short Form-36*.

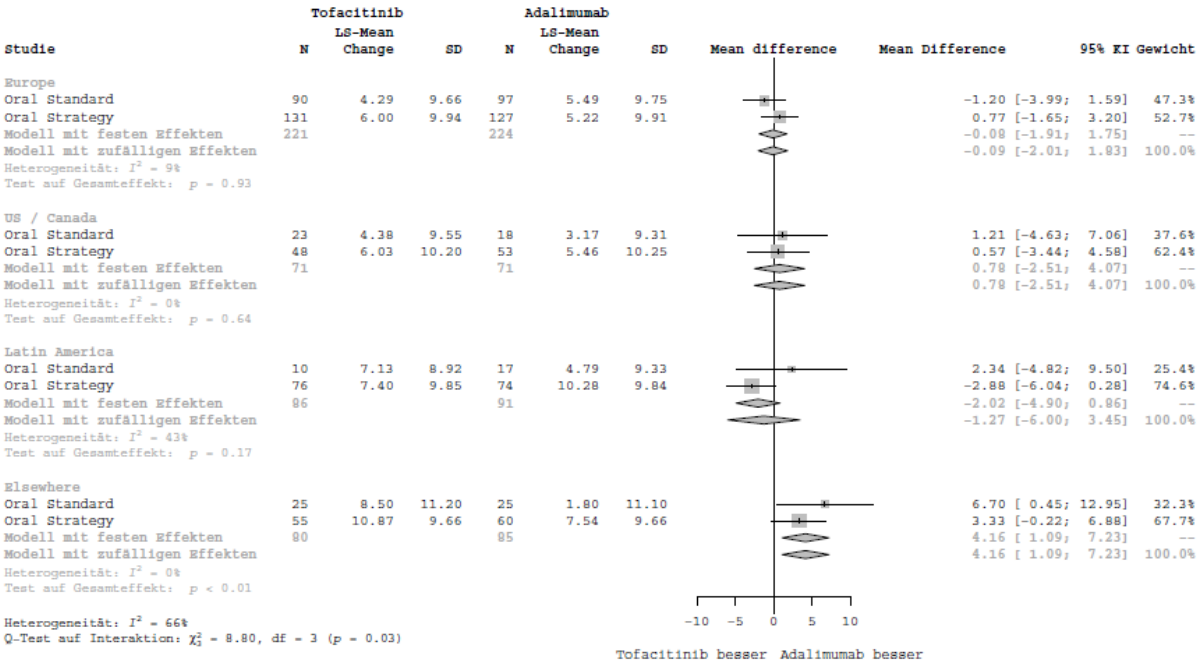


Abbildung 869: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Emotionale Rollenfunktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zu Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige)– *Mean Difference* (keine Imputation)

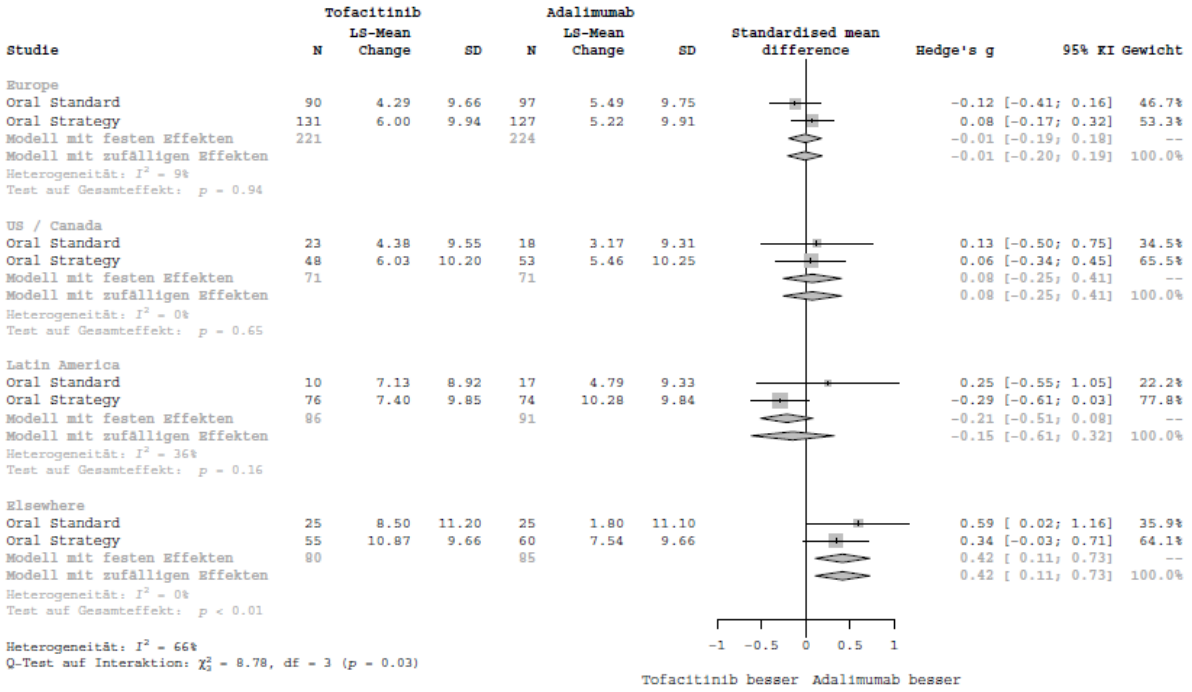


Abbildung 870: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Emotionale Rollenfunktion“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zu Länder- und Zentrumseffekte (Europa, USA / Kanada, Lateinamerika / Sonstige) (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Hedges´g (keine Imputation)

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Psychisches Wohlbefinden“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Alter

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Lebensqualität							
Psychisches Wohlbefinden nach 12 Monaten: Alter							
Subgruppe: Alter ≤ 65 Jahre							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	165 173	38,8±11,26 39,6±11,04	124 137	44,8±10,12 43,5±10,78	5,3±9,48 4,4±10,08	1,46 [-0,55;3,47] p = 0,153	0,17 [-0,08;0,41] p = 0,180
Subgruppe: Alter > 65 Jahre							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	33 26	40,2±12,28 39,9±12,76	24 20	44,5±9,76 48,8±11,16	4,2±9,87 8,2±10,88	**-4,85** **[-9,61;-0,09]** **p = 0,046**	-0,53 [-1,14;0,08] p = 0,087
Interaktions-p-Wert ORAL STANDARD						**p = 0,019**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*) , SF-36 = *Short Form-36*.

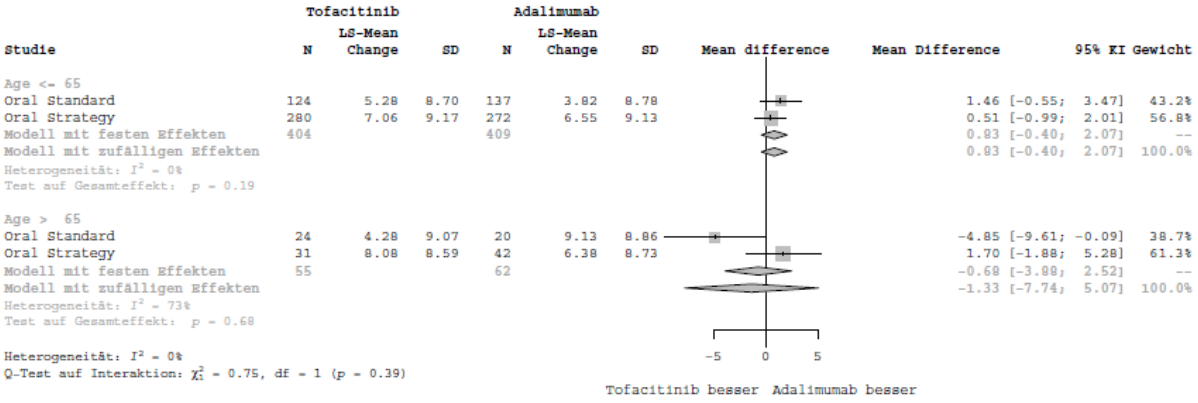


Abbildung 871: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Psychisches Wohlbefinden“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Alter (Baseline Alter ≤ 65, > 65) – *Mean Difference* (keine Imputation)

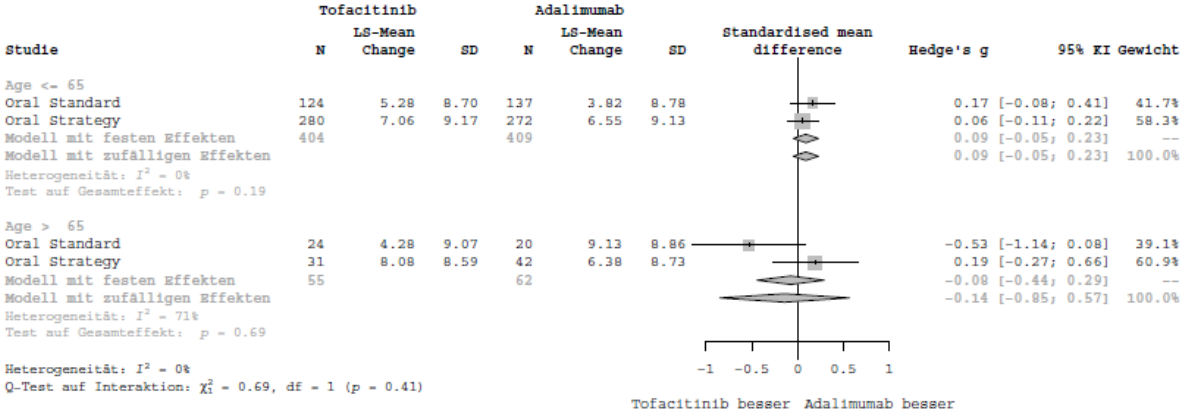


Abbildung 872: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Psychisches Wohlbefinden“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Alter (Baseline Alter ≤ 65, > 65) – Hedges´g (keine Imputation)

Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ – Einzeldimension „Psychisches Wohlbefinden“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: DAS28-4(ESR)

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Lebensqualität							
Psychisches Wohlbefinden nach 12 Monaten: DAS28-4(ESR)							
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	19 37	45,6±14,17 44,1±11,19	16 33	47,5±10,97 51,1±8,95	0,4±5,80 6,2±9,32	-3,85 [-8,38;0,68] p = 0,095	-0,51 [-1,12;0,11] p = 0,103
Meta-Analyse						-3,19 [-7,18;0,80] p = 0,117	-0,34 [-0,83;0,14] p = 0,168
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1							
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	353 343	37,7±10,80 38,4±10,88	292 280	44,8±10,77 44,4±10,94	7,5±10,65 5,9±10,55	1,09 [-0,38;2,55] p = 0,146	0,12 [-0,05;0,28] p = 0,155
Meta-Analyse						1,02 [-0,20;2,24] p = 0,100	0,11 [-0,02;0,25] p = 0,101

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Interaktions-p-Wert ORAL STRATEGY						**p = 0,044**	
Interaktions-p-Wert Meta-Analyse						**p = 0,048**	

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*) , SF-36 = *Short Form-36*.

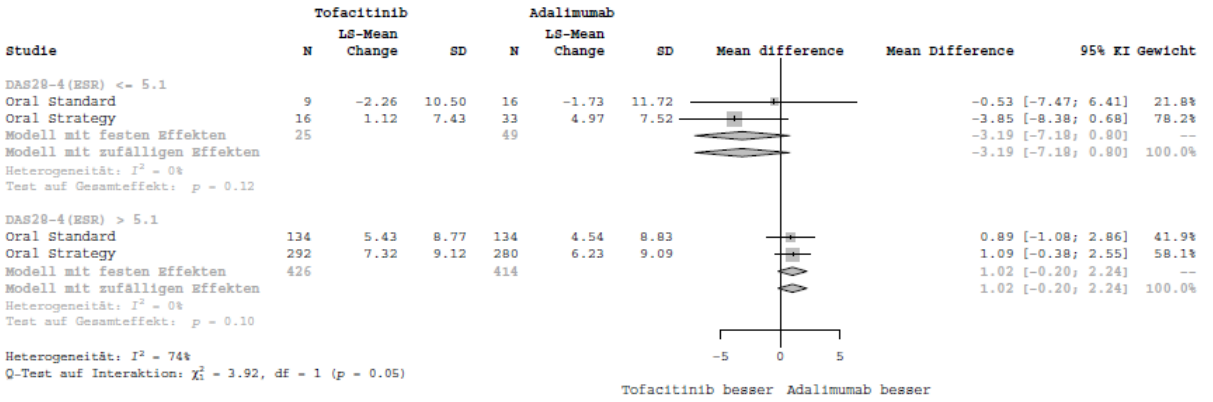


Abbildung 873: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Psychisches Wohlbefinden“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – *Mean Difference* (keine Imputation)

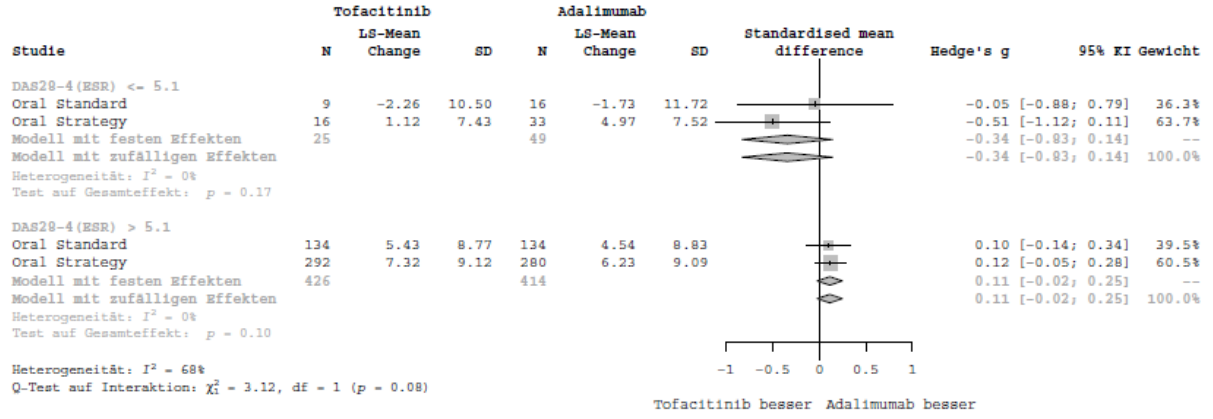


Abbildung 874: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („SF-36 – Psychisches Wohlbefinden“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Erkrankung (Baseline DAS28-4(ESR) ≤ 5,1, > 5,1) – Hedges´g (keine Imputation)

4.3.1.3.2.2.4 Endpunkt „Sicherheit“ - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

4.3.1.3.2.2.4.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“.

Tabelle 4-201: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,092	p = 0,841	p = 0,393
Alter	p = 0,495	p = 0,184	p = 0,150
Region	p = 0,711	p = 0,170	p = 0,295
DAS28-4(ESR)	p = 0,423	p = 0,379	p = 0,841

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“.

Tabelle 4-202: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ bis 12 Monate

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschtes Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,514	p = 0,664	p = 0,526
Alter	p = 0,827	p = 0,166	p = 0,320
Region	p = 0,318	p = 0,170	p = 0,262
DAS28-4(ESR)	p = 0,596	p = 0,704	p = 0,894
Unerwünschtes Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,765	p = 0,308	p = 0,323
Alter	p = 0,426	p = 0,081	p = 0,382
Region	p = 0,939	p = 0,492	p = 0,524
DAS28-4(ESR)	p = 0,885	p = 0,463	p = 0,566
Unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,292	p = 0,487	p = 0,232
Alter	p = 0,605	p = 0,566	p = 0,427
Region	p = 0,351	p = 0,294	p = 0,476
DAS28-4(ESR)	p = 0,693	p = 0,492	p = 0,757
Unerwünschtes Ereignis: Untersuchungen (SOC) bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,575	p = 0,053	p = 0,177
Alter	p = 0,574	p = 0,207	p = 0,202
Region	p = 0,527	p = 0,215	p = 0,638
DAS28-4(ESR)	p = 0,712	p = 0,362	p = 0,573

Unerwünschtes Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,237	p = 0,218	p = 0,870
Alter	p = 0,696	p = 0,257	p = 0,518
Region	p = 0,887	p = 0,307	p = 0,382
DAS28-4(ESR)	p = 0,214	p = 0,874	p = 0,311
Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems (SOC) bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,825	p = 0,511	p = 0,729
Alter	p = 0,999	p = 0,173	p = 0,324
Region	p = 0,347	p = 0,539	p = 0,502
DAS28-4(ESR)	p = 0,525	p = 0,527	p = 0,968
Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,583	p = 0,765	p = 0,959
Alter	p = 0,810	p = 0,497	p = 0,730
Region	p = 0,513	p = 0,238	p = 0,257
DAS28-4(ESR)	p = 0,188	p = 0,799	p = 0,468
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,779	p = 0,593	p = 0,658
Alter	p = 0,444	p = 0,754	p = 0,510
Region	p = 0,700	p = 0,553	p = 0,760
DAS28-4(ESR)	p = 0,773	p = 0,477	p = 0,728
Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben: Skelettmuskulatur -, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,295	p = 0,707	p = 0,333
Alter	p = 0,437	p = 0,601	p = 0,367
Region	p = 0,941	p = 0,938	p = 1,000
DAS28-4(ESR)	p = 0,510	p = 0,248	p = 0,209

Unerwünschtes Ereignis: Gelenkschwellung (PT) bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,258	nicht anwendbar	nicht durchführbar
Alter	p = 0,706	nicht anwendbar	nicht durchführbar
Region	p = 0,886	nicht anwendbar	nicht durchführbar
DAS28-4(ESR)	p = 0,223	nicht anwendbar	nicht durchführbar
Unerwünschtes Ereignis: Hypertonie (PT) bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,623	p = 0,754	p = 0,386
Alter	p = 0,773	p = 0,300	p = 0,252
Region	p = 0,813	p = 0,831	p = 0,776
DAS28-4(ESR)	p = 0,723	p = 0,748	p = 0,988

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, PT = *Preferred Term*, SOC = *System Organ Class*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“.

Tabelle 4-203: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = NA	p = NA	p = 0,771
Alter	p = 0,339	p = NA	p = 0,581
Region	p = NA	p = 0,976	p = 0,999
DAS28-4(ESR)	p = NA	p = NA	p = 0,897

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“.

Tabelle 4-204: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,296	p = 0,445	p = 0,213
Alter	p = 0,449	p = 0,610	p = 0,369
Region	p = 0,358	p = 0,276	p = 0,355
DAS28-4(ESR)	p = 0,696	p = 0,525	p = 0,785
Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.			

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“.

Tabelle 4-205: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p =0,147	p = 0,353	p = 0,072
Alter	p = 0,744	p = 0,941	p = 0,821
Region	p = 0,915	p = 0,840	p = 0,642
DAS28-4(ESR)	p = 0,392	p = 0,794	p = 0,259

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“.

Tabelle 4-206: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,884	p = 0,582	p = 0,610
Alter	p = 0,921	p = 0,674	p = 0,555
Region	p = 1,000	p = 0,921	p = 0,892
DAS28-4(ESR)	p = 0,820	p = 0,784	p = 0,794

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“.

Tabelle 4-207: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,867	p = 0,789	p = 0,904
Alter	p = 0,511	p = 0,887	p = 0,431
Region	p = 0,984	p = 0,990	p = 0,976
DAS28-4(ESR)	p = 0,421	p = 0,598	p = 0,258

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“.

Tabelle 4-208: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,884	p = 0,996	p = 0,923
Alter	p = 0,921	p = 0,910	p = 0,992
Region	p = 1,000	p = 1,000	p = 1,000
DAS28-4(ESR)	p = 0,820	p = 0,806	p = 0,750

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“.

Tabelle 4-209: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs) bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,643	p = 0,751	p = 0,373
Alter	p = 0,900	p = 0,665	p = 0,848
Region	p = 0,961	p = 0,989	p = 0,850
DAS28-4(ESR)	p = 0,772	p = 0,552	p = 0,562

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“.

Tabelle 4-210: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,893	p = 0,251	p = 0,302
Alter	p = 0,774	p = 0,500	p = 0,981
Region	p = 0,856	p = 0,415	p = 0,589
DAS28-4(ESR)	p = 0,979	p = 0,275	p = 0,316

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut“.

Tabelle 4-211: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,867	p = 0,996	p = 0,908
Alter	p = 0,909	p = 0,910	p = 0,995
Region	p = 0,955	p = 1,000	p = 0,887
DAS28-4(ESR)	p = 0,792	p = 0,806	p = 0,725

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“.

Tabelle 4-212: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,914	p = 0,478	p = 0,595
Alter	p = 0,712	p = 0,665	p = 0,899
Region	p = 0,990	p = 0,935	p = 0,882
DAS28-4(ESR)	p = 0,983	p = 0,552	p = 0,813

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“.

Tabelle 4-213: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,884	p = 0,649	p = 0,755
Alter	p = 0,921	p = 0,515	p = 0,389
Region	p = 1,000	p = 0,845	p = 0,817
DAS28-4(ESR)	p = 0,820	p = 0,718	p = 0,664

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.2, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“.

Tabelle 4-214: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,700	p = 0,811	p = 0,771
Alter	p = 0,909	p = 0,622	p = 0,648
Region	p = 0,986	p = 0,838	p = 0,735
DAS28-4(ESR)	p = 0,766	p = 0,774	p = 0,587

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“.

Tabelle 4-215: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 12 Monate			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,366	p = 0,814	p = 0,451
Alter	p = 0,180	p = 0,892	p = 0,303
Region	p = 0,381	p = 0,086	p = 0,412
DAS28-4(ESR)	p = 0,573	p = 0,891	p = 0,692

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 bzw. Version 19.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2.4.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ – RCT

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“.

Tabelle 4-216: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ – RCT

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**		
Gesamtpopulation			
Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten			
	ORAL STANDARD	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Geschlecht	p = 0,679	p = 0,911	p = 0,733
Alter	p = 0,266	p = 0,276	p = 0,957
Region	p = 0,925	p = 0,110	p = 0,318
DAS28-4(ESR)	p = 0,670	p = 0,783	p = 0,626

Abkürzungen: DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),
ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1, kodiert. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Subgruppen: Geschlecht

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Alter

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Schweregrad nach DAS28-4(ESR)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „DAS28-4(ESR)“ liegen jeweils keine Belege für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen aus RCT

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich 28 Belege für eine Effektmodifikation bei 916 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden. Dies entspricht in etwa 3,1 % positiver Interaktionen basierend auf den durchgeführten Subgruppenanalysen.

Bei sechs dieser 28 Belege für eine Effektmodifikation (Anzahl geschwollener Gelenke – Alter; Psychisches Wohlbefinden – DAS28-4(ESR) (Studie ORAL STRATEGY und Meta-Analyse) und Geschlecht; WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen – DAS28-4(ESR); Soziale Funktion – DAS28-4(ESR)) ergab sich innerhalb der Subgruppenkategorien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Die Ergebnisse stimmen mit denen auf Hauptebene überein. Wie aus der zusammenfassenden Tabelle 4-217 ersichtlich wird, zeigt sich hinsichtlich der zweiundzwanzig restlichen Effektmodifikationen zum einen kein systematisches Auftreten über mehrere Endpunkte hinweg und zum anderen keine Konsistenz über alle Einzelstudien sowie die jeweilige Meta-Analyse. Auch die statistisch signifikanten Unterschiede treten sowohl für Tofacitinib+MTX als auch für Adalimumab+MTX auf.

Insgesamt werden daher die aufgetretenen Effektmodifikationen als zufällige Effekte eingestuft, welche folglich keinen Einfluss auf die Bewertung der Patientenpopulation der „bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“ haben.

Tabelle 4-217: Zusammenfassung der Belege für eine Effektmodifikation (Relatives Risiko [RR]/Mittelwertdifferenz [MD]) für die Gesamtpopulation in mindestens einer Studie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder in der Meta-Analyse auf Subgruppenebene

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
Gesamtpopulation			
Morbidität			
ACR-Response			
ACR70 Response	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**RR = 0,14 [0,02–0,98], p = 0,048**	kein statistisch signifikanter Unterschied
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1		kein statistisch signifikanter Unterschied	**RR = 1,29 [1,04–1,59], p = 0,018**
Interaktions-p-Wert		**(RR) p = 0,032**	**(RR) p = 0,026**
ACR50 Response	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**RR = 0,29 [0,10–0,86], p = 0,026**	**RR = 0,46 [0,23–0,92], p = 0,027**
Interaktions-p-Wert		**(RR) p = 0,018**	**(RR) p = 0,012**
Anzahl geschwollener Gelenke			
Anzahl geschwollener Gelenke (28)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Alter	Kein statistisch signifikanter Unterschied	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert	**(RR) p = 0,047**		
Funktionsstatus			
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Europa	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**RR = 1,23 [1,03–1,46], p = 0,022**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(RR) p = 0,020**	
WLQ			
Körperliche Anforderungen	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	**MD = -58,62 [-91,25– -26,00], p = 0,001**	nicht erhoben	nicht anwendbar
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1	**MD = 12,74 [1,54–23,95], p = 0,026**		
Interaktions-p-Wert	**(MD) p = 0,0003**		

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
Gesamtpopulation			
WPAI			
Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe DAS28-4(ESR)	nicht erhoben	Kein statistisch signifikanter Unterschied	nicht anwendbar
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,0002**	
Schlafqualität			
MOS-Schlafscore	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Lateinamerika	**RR = 0,42 [0,19–0,93], p = 0,033**	nicht erhoben	nicht anwendbar
Interaktions-p-Wert	**(RR) p = 0,0499**		
MOS-Schlafscore	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: USA/Kanada	**MD = -11,35 [-20,01– -2,69], p = 0,011**	nicht erhoben	nicht anwendbar
Interaktions-p-Wert	**(MD) p = 0,033**		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36 nach 12 Monaten			
Körperlicher Komponentenscore	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Männlich	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = 3,56 [0,73–6,39], p = 0,014**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,038**	
Körperlicher Komponentenscore	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = -5,47 [-10,73– -0,21], p = 0,042**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,014**	
Körperliche Funktion	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = -6,32 [-11,76– -0,88], p = 0,024**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,031**	
Körperliche Schmerzen	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**RR = 0,44 [0,20–0,98], p = 0,045**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Werte		**(RR) p = 0,029**	

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
Gesamtpopulation			
Körperliche Schmerzen	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = 1,53 [0,23–2,83], p = 0,021**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,017**	
Allgemeine Gesundheit	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**RR = 0,14 [0,02–0,98], p = 0,048**	kein statistisch signifikanter Unterschied
Subgruppe: DAS28-4(ESR) > 5,1		**RR = 1,22 [1,03–1,44], p = 0,023**	**RR = 1,15[1,00–1,33], p = 0,049**
Interaktions-p-Wert		**(RR) p = 0,030**	**(RR) p = 0,038**
Allgemeine Gesundheit	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Alter > 65 Jahre	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = 4,09 [1,00–7,19], p = 0,010**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,022**	
Allgemeine Gesundheit	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: USA/Kanada	**MD = 4,22 [0,47–7,97], p = 0,028**	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert	**(MD) p = 0,034**		
Allgemeine Gesundheit	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR) ≤ 5,1	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = -6,11 [-10,67– -1,55], p = 0,009**	**MD = -4,52 [-8,39;-0,66] p = 0,022**
Interaktions-p-Werte		**(MD) p = 0,002**	**(MD) p = 0,029**
Körperliche Rollenfunktion	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Europa	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**RR = 1,36 [1,08–1,72], p = 0,009**	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert		**(RR) p = 0,039**	
Emotionale Rollenfunktion	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Sonstige	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein Beleg für eine Effektmodifikation	**MD = 4,16 [1,09;7,23] p = 0,008**
Interaktions-p-Werte			**(MD) p = 0,032**

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
Gesamtpopulation			
Psychisches Wohlbefinden	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Geschlecht	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein Beleg für eine Effektmodifikation	Kein statistisch signifikanter Unterschied
			(RR) p = 0,038
Psychisches Wohlbefinden	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: Alter > 65 Jahre	**MD = -4,85 [-9,61– -0,09], p = 0,046**	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert	**(MD) p = 0,019**		
Psychisches Wohlbefinden	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR)	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein statistisch signifikanter Unterschied	kein statistisch signifikanter Unterschied
Interaktions-p-Wert		**(MD) p = 0,044**	**(RR) p = 0,048**
Soziale Funktion	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
Subgruppe: DAS28-4(ESR)	Kein statistisch signifikanter Unterschied	kein Beleg für eine Effektmodifikation	kein Beleg für eine Effektmodifikation
Interaktions-p-Wert	**(RR) p = 0,038**		

Abkürzungen: ACR = *American College of Rheumatology*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, MOS = *Medical Outcomes Study*, SF-36 = *Short Form-36*, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tofacitinib+MTX erfolgte anhand der zwei randomisierten kontrollierten, doppelblinden Phase-III- (ORAL STANDARD) bzw. Phase-IIIb/IV-Studien (ORAL STRATEGY) mit insgesamt 1.159 erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die zuvor inadäquat auf MTX angesprochen haben. Zur Bewertung der relevanten Patientenpopulation in diesem Anwendungsgebiet A („bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“) wurde jeweils die gesamte Studienpopulation zugrunde gelegt. Diese beinhalteten jedoch insgesamt < 10 % an Patienten, die bereits ein bDMARD erhalten haben und separat im Anhang 4-G ausgewiesen werden. Wie die dargestellten Sensitivitätsanalysen auf Basis eines Poolings der ehemaligen Teilpopulationen c)-Kombi (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf ein csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen hatten) und d)-Kombi (Patienten, die unzureichend auf mehrere csDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen hatten) aus der Ersteinreichung belegen, hat dieser nicht Patientenpopulation-konforme Anteil keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis. Sowohl die Daten des Poolings als auch die Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation geben denselben Effekt wieder.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX ergaben sich in mindestens einer Einzelstudie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder im Rahmen der Meta-Analyse hinsichtlich der Endpunkte „DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission)“, „DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität)“, „EULAR-Response(ESR) – Gute Verbesserung“, „ACR70-Response“, „WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte), „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“, „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“, „Gelenkschwellung (PT)“ und „Hypertonie (PT)“. Bei den weiteren Endpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden. Alle gewonnenen Ergebnisse auf Basis der definierten Auswertungsmethode wurden anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalysen gestützt. Die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen werden nachfolgend im Detail beschrieben. Eine Zusammenfassung aller Ergebnisse auf Basis der jeweiligen Primäranalyse findet sich in Tabelle 4-222.

Mortalität

Insgesamt trat nur ein Todesfall unter Adalimumab+MTX in den bewertungsrelevanten Studienarmen auf. Aufgrund der geringen Ereignisraten ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Im Rahmen der Auswertungen zur Remission zeigte sich lediglich in der Studie ORAL STANDARD für den DAS28-4(ESR) < 2,6 ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Adalimumab+MTX (RR = 0,58; 95 %-KI [0,34–0,98], p = 0,043). Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX konnte ebenso auf Basis des *Odds Ratio* und der absoluten Risikodifferenz beobachtet werden. Allerdings konnte der statistisch signifikante Unterschied in der Studie ORAL STANDARD nicht auf Basis der durchgeführten Sensitivitätsanalysen erhärtet werden. Zudem bestätigte sich dieser Effekt nicht in der Studie ORAL STRATEGY, was insgesamt auch dazu führte, dass sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte.

Hinsichtlich der Krankheitsaktivität ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Adalimumab+MTX für den DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 für die Meta-Analyse (RR = 0,79; 95 %-KI [0,65–0,95], p = 0,013). Auf Ebene der Einzelstudien konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden, sodass sich dieses signifikante Ergebnis durch die Zusammenfassung beider Studien ergab. Bezüglich der weiteren Endpunkte zur Krankheitsaktivität konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden.

Auch für die EULAR-Response(ESR) – Gute Verbesserung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX (RR = 0,78; 95 %-KI [0,65-0,95], p = 0,012) im Rahmen der Meta-Analyse, während auf Ebene der jeweiligen Einzelstudie kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX beobachtet werden konnte. Dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX im Rahmen der Meta-Analyse konnte bei Bewertung der EULAR-Response – Gute Verbesserung auf Basis des CRP-Wertes nicht festgestellt werden.

In Bezug auf die ACR70-Response ergab sich in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch ausschließlich auf Basis der *Odds Ratio* und der absoluten Risikodifferenz (RR = 1,48 95 %-KI [1,00–2,21]; p = 0,051; OR = 1,65 95 %-KI [1,00–2,70], p = 0,049; RD = 8,12 % 95 %-KI [0,10 %–16,14 %], p = 0,047). In der Studie ORAL STRATEGY und in der Meta-Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt „WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“, welcher ausschließlich in der Studie ORAL STANDARD erhoben wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (RR = 1,87; 95 %-KI [1,08–3,25], p = 0,026). Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird jedoch seitens der Pfizer Pharma GmbH als hoch verzerrt eingestuft, welches zu Unsicherheiten bei der Interpretierbarkeit der Ergebnisse führen kann. Betrachtet man sich die Auswertung des WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen auf Basis der Mittelwertsdifferenz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen MD = -5,85 (95 %-KI [-13,30;1,60], p = 0,123.

Innerhalb der weiteren Wirksamkeitsparameter zur Morbidität zeigten sich sowohl in der Studie ORAL STANDARD sowie in der Studie ORAL STRATEGY als auch in der Meta-Analyse auf Basis der Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte in beiden Studien und in der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX nachgewiesen werden.

Sicherheit

Mit Ausnahme des statistisch signifikanten Unterschiedes zugunsten von Adalimumab+MTX hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Studie ORAL STANDARD (RR = 1,78; 95 %-KI [1,03–3,06], p = 0,038), ergab sich auf Basis der Gesamtpopulation hinsichtlich der aggregierten unerwünschten Ereignisse kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Einzelstudien bzw. der Meta-Analysen. Auch der signifikante Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse konnte sich auf Basis der Studie ORAL STRATEGY sowie der Meta-Analyse nicht bestätigen.

Bei disaggregierter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse innerhalb der einzelnen Studien, wie auch über beide Studien hinweg, wird zudem deutlich, dass sich keinerlei Muster bzgl. der Art des Ereignisses erkennen lässt (siehe Tabelle 4-218 und Tabelle 4-219). Dies bekräftigt die Aussage, dass keine systematischen Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX vorhanden sind, die den Effekt zuungunsten von Tofacitinib+MTX der Gesamtpopulation in der Studie ORAL STANDARD begründen könnte.

Hinsichtlich der durchgeführten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse sowie der systematischen Auswertungen nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) für die unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt

haben, ergaben sich nur sehr wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dabei zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte für Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Für die Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STRATEGY beobachtet werden. In der Studie ORAL STANDARD und auf Basis der Meta-Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In Bezug auf den *Preferred Term* „Gelenkschwellung“ wurde die vorgegebene Inzidenz von mindestens 2 % in einem Behandlungsarm lediglich in der Studie ORAL STANDARD erreicht. Für die Risikodifferenz (p = 0,039) konnte ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX gezeigt werden, welcher sich nicht anhand des relativen Risikos (p = 0,104) sowie der *Odds Ratio* (p = 0,102) bestätigte.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für das PT „Hypertonie“. Während sich innerhalb der Studie ORAL STANDARD ein statisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX ergab, lagen für die Studie ORAL STRATEGY sowie die Meta-Analyse keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Hinsichtlich der Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen der Systemorganklasse Skelettmuskulatur -, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ergaben sich auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zwar brachen keine Patienten unter Tofacitinib+MTX die Behandlung aufgrund von Skelettmuskulatur -, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ab, aber diese numerische Vorteil (jeweils vier Patienten unter Adalimumab+MTX) resultierte nicht in einer statistischen Signifikanz. Durch die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ergab sich insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX (RR = 0,11 [0,01–0,89], p = 0,038).

Bei Betrachtung der Systemorganklasse der schwerwiegenden Infektionen und parasitäre Erkrankungen ergab sich in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX, welcher sich jedoch in der Studie ORAL STARTEGY nicht bestätigte. Aufgrund der unterschiedlichen Ausschluss- bzw. Abbruchkriterien bei Lymphopenie sind die Patienten in beiden Studien einem unterschiedlichen Risiko für schwerwiegende Infektionen ausgesetzt. Die diesbezüglichen Vorgaben der Fachinformation sind nur in der ORAL STRATEGY adäquat umgesetzt. Die Meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse sollte daher für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt werden [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]. Für den deutschen Versorgungskontext sind für diesen Endpunkt nur die Ergebnisse der ORAL STRATEGY relevant.

Insgesamt lassen sich auf Basis der zahlreich durchgeführten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT keine systematischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachten.

Tabelle 4-218: Gegenüberstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD

Studie: ORAL STANDARD – Gesamtpopulation SOC	**Tofacitinib+MTX PT**	**Adalimumab+MTX PT**
Herzerkrankungen	akuter Myokardinfarkt	akuter Myokardinfarkt Asystolie Myokardinfarkt Myokardischämie
Endokrine Erkrankungen	Immunthyreoiditis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalhernie Hämatemesis Melaena
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gestörte Heilung	Brustkorbschmerz
Leber- und Gallenerkrankungen	Cholelithiasis	akute Cholezystitis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Kieferabszess Zellulitis infektiöse Cholezystitis Gastroenteritis Herpes Zoster lokalisierte Infektion Lungenabszess Osteomyelitis Pneumonie Salpingo-Oophoritis septischer Schock	Brustdrüsenabszess Zellulitis der Brust Erysipel Gallenblasen-Empyem
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Oberschenkelfraktur Oberarmknochenfraktur Fraktur der unteren Gliedmaße multiple Frakturen Sehnenriss Schienbeinfraktur	Oberschenkelfraktur Gelenksluxation
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Diabetes mellitus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehnenbeschwerden	Bursitis rheumatoide Arthritis Spondylolisthesis

Studie: ORAL STANDARD – Gesamtpopulation SOC	**Tofacitinib+MTX PT**	**Adalimumab+MTX PT**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nierenzellkarzinom mit Metastasen nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Neoplasma der Speicheldrüse	myelodysplastisches Syndrom nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		IgA-Nephropathie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gebärmutterhalserkrankung Metrorrhagie ovariale Torsion	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung pleuritische Schmerzen	Hydrothorax
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Prurigo	
Abkürzungen: MTX = Methotrexat, PT = bevorzugter Begriff, SOC = Systemorganklasse.		

Tabelle 4-219: Gegenüberstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STRATEGY

Studie: ORAL STRATEGY – Gesamtpopulation SOC	**Tofacitinib+MTX PT**	**Adalimumab+MTX PT**
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	Panzytopenie	
Herzerkrankungen	Myokardischämie	
Erkrankungen des Ohres und Labyrinthes		Vertigo
Augenerkrankungen	nekrotisierende Retinitis retinale Blutungen retinale Vaskulitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Darmverschluss Übelkeit Erbrechen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustkorbschmerz verschlechterter Zustand	Brustkorbschmerz Pyrexie
Leber- und Gallenerkrankungen		chronische Cholezystitis Cholelithiasis Hepatitis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Zellulitis Cytomegalovirus Chorioretinitis Herpes Zoster Influenza bakterielle Meningitis tuberkulöse Meningitis Pneumonie Lungentuberkulose Pyelonephritis Sepsis Tracheobronchitis	clostridiale Infektion Escherichia Bakteriämie Herpes Zoster Peritonitis Pneumonie Salpingo-oophoritis Sepsis Harnwegsinfektion
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Hüftfraktur Rippenfraktur	versehentliche Überdosierung Verletzung einer Gliedmaße Sehnenriss Brandverletzung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskel-Sehnen-Kappen-Syndrom
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Genitalwarzen lobuläres Brustkarzinom in situ Meningeom	Lymphom Plattenepithelkarzinom

Studie: ORAL STRATEGY – Gesamtpopulation SOC	**Tofacitinib+MTX PT**	**Adalimumab+MTX PT**
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaganfall Schwindel Kopfschmerz Hypoästhesie	Kleinhirninfarkt ischämischer Schlaganfall Migräne Parästhesie Ohnmacht
Schwangerschaft, Wochenbett und perinataler Zustand	spontane Fehlgeburt Tod des Fötus	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Ureterolithiasis	Nierenkolik
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Ovarialzyste
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung Pneumonitis Lungenembolie
Gefäßerkrankungen	hypertensive Krise	
Abkürzungen: MTX = Methotrexat, PT = bevorzugter Begriff, SOC = Systemorganklasse.		

Tabelle 4-220: Gegenüberstellung der schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC/PT) für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STANDARD

Studie: ORAL STANDARD – Gesamtpopulation SOC	**Tofacitinib+MTX PT**	**Adalimumab+MTX PT**
Schwerwiegende Infektionen und parasitären Erkrankungen	Kieferabszess	-
	Zellulitis	-
	infektiöse Cholezystitis	-
	Gastroenteritis	-
	Herpes Zoster	-
	Infektion lokalisiert	-
	Lungenabszess	-
	Osteomyelitis	-
	Pneumonie	-
	Salpingo-Oophoritis	-
	Septischer Schock	-
	-	Brustdrüsenabszess
	-	Zellulitis der Brust
	-	Erysipel
	-	Gallenblasenempyem
Abkürzungen: MTX = Methotrexat, PT = bevorzugter Begriff, SOC = Systemorganklasse.		

Tabelle 4-221: Gegenüberstellung der schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC/PT) für die Gesamtpopulation der Studie ORAL STRATEGY

Studie: ORAL STRATEGY – Gesamtpopulation SOC	**Tofacitinib+MTX PT**	**Adalimumab+MTX PT**
Schwerwiegende Infektionen und parasitären Erkrankungen	Zellulitis	-
	Pankreatitis durch Zytomegalievirus	-
	Herpes Zoster	Herpes Zoster
	Influenza	-
	bakterielle Meningitis	-
	Meningitis tuberkulös	-
	Pneumonie	Pneumonie
	Lungentuberkulose	-
	Pyelonephritis	-
	Sepsis	Sepsis
	Tracheobronchitis	-
	-	Clostridia-Infektionen
	-	Bakteriaemie durch Escherichia
	-	Peritonitis
	-	Salpingo-Oophoritis
	-	Harnwegsinfektionen
Abkürzungen: MTX = Methotrexat, PT = bevorzugter Begriff, SOC = Systemorganklasse.		

Tabelle 4-222: Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studienpopulationen der randomisierten kontrollierten Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sowie für die Meta-Analyse

Studie	**Tofacitinib+MTX**	**Adalimumab+MTX**	**Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX**
Morbidität			
DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	19/174 (10,9)	33/176 (18,8)	**0,58 [0,34–0,98], p = 0,043** **0,53 [0,29–0,98], p = 0,042** **-7,83% [-15,23%–-0,43%], p = 0,038**
ORAL STRATEGY	55/376 (14,6)	66/386 (17,1)	0,86 [0,62–1,19], p = 0,352 0,83 [0,56–1,23], p = 0,351 -2,47% [-7,65%–2,71%], p = 0,350
Meta-Analyse			RR = 0,76 [0,58–1,01], p = 0,057 I^2 = 33 %
DAS28-4(ESR) ≤ **3,2 (Krankheitsaktivität)** ***nach 12 Monaten (NRI)***			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	35/174 (20,1)	50/176 (28,4)	0,71 [0,49–1,03], p = 0,073 0,63 [0,39–1,04], p = 0,072 -8,29% [-17,23%–0,64%], p = 0,069
ORAL STRATEGY	102/376 (27,1)	128/386 (33,2)	0,82 [0,66–1,02], p = 0,071 0,75 [0,55–1,02], p = 0,070 -6,03% [-12,53%–0,47%], p = 0,069
Meta-Analyse			**RR = 0,79 [0,65–0,95], p = 0,013** I^2 = 0 %
DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	54/193 (28,0)	53/197 (26,9)	1,04 [0,75–1,44], p = 0,812 1,06 [0,68–1,65], p = 0,812 1,08% [-7,78%–9,93%], p = 0,812
ORAL STRATEGY	114/376 (30,3)	136/386 (35,2)	0,86 [0,70–1,06], p = 0,150 0,80 [0,59–1,08], p = 0,149 -4,91% [-11,57%–1,74%], p = 0,148
Meta-Analyse			RR = 0,91 [0,77–1,08], p = 0,290 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib+MTX**	**Adalimumab+MTX**	**Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX**
DAS28-4(CRP) **≤ 3,2 (Krankheitsaktivität)** ***nach 12 Monaten (NRI)***			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	88/193 (45,6)	86/197 (43,7)	1,04 [0,84–1,30], p = 0,700 1,08 [0,73–1,61], p = 0,700 1,94% [-7,93%–11,81%], p = 0,700
ORAL STRATEGY	175/376 (46,5)	201/386 (52,1)	0,89 [0,77–1,03], p = 0,128 0,80 [0,60–1,07], p = 0,127 -5,53% [-12,62%–1,56%], p = 0,126
Meta-Analyse			RR = 0,94 [0,83–1,06], p = 0,308 I^2 = 25 %
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten (NRI) – Gute Verbesserung			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	35/174 (20,1)	50/176 (28,4)	0,71 [0,49–1,03], p = 0,073 0,63 [0,39–1,04], p = 0,072 -8,29% [-17,23%–0,64%], p = 0,069
ORAL STRATEGY	100/376 (26,6)	126/386 (32,6)	0,81 [0,65–1,02], p = 0,069 0,75 [0,55–1,02], p = 0,068 -6,05% [-12,51%–0,42%], p = 0,067
Meta-Analyse			**RR = 0,78 [0,65–0,95], p = 0,012** **I^2 = 0 %**
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten (NRI) – Gute oder moderate Verbesserung			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	120/174 (69,0)	117/176 (66,5)	1,04 [0,90–1,20], p = 0,619 1,12 [0,72–1,75], p = 0,619 2,49% [-7,30%–12,28%], p = 0,619
ORAL STRATEGY	289/376 (76,9)	291/386 (75,4)	1,02 [0,94–1,10], p = 0,633 1,08 [0,78–1,51], p = 0,634 1,47% [-4,58%–7,53%], p = 0,633
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,96–1,10], p = 0,497 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten (NRI) – Gute Verbesserung			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	85/192 (44,3)	82/197 (41,6)	1,06 [0,85–1,34], p = 0,598 1,11 [0,75–1,66], p = 0,598 2,65% [-7,19%–12,48%], p = 0,598
ORAL STRATEGY	171/376 (45,5)	198/386 (51,3)	0,89 [0,77–1,03], p = 0,109 0,79 [0,60–1,05], p = 0,108 -5,82% [-12,90%–1,27%], p = 0,108
Meta-Analyse			RR = 0,94 [0,83–1,06], p = 0,315 I^2 = 42 %
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten (NRI) – Gute oder moderate Verbesserung			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	131/192 (68,2)	143/197 (72,6)	0,94 [0,83–1,07], p = 0,347 0,81 [0,52–1,25], p = 0,347 -4,36% [-13,42%–4,71%], p = 0,346
ORAL STRATEGY	297/376 (79,0)	299/386 (77,5)	1,02 [0,95–1,10], p = 0,609 1,09 [0,78–1,54], p = 0,609 1,53% [-4,33%–7,39%], p = 0,609
Meta-Analyse			RR = 0,99 [0,93–1,06], p = 0,855 I^2 = 14 %
ACR70 Response nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	48/193 (24,9)	33/197 (16,8)	1,48 [1,00–2,21], p = 0,051 **1,65 [1,00–2,70], p = 0,049** **8,12% [0,10%–16,14%], p = 0,047**
ORAL STRATEGY	109/376 (29,0)	100/386 (25,9)	1,12 [0,89–1,41], p = 0,341 1,17 [0,85–1,61], p = 0,341 3,08% [-3,25%–9,42%], p = 0,340
Meta-Analyse			RR = 1,21 [0,99–1,48], p = 0,061 I^2 = 32 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
ACR50 Response nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	84/193 (43,5)	76/197 (38,6)	1,13 [0,89–1,43], p = 0,322 1,23 [0,82–1,84], p = 0,321 4,94% [-4,81%–14,70%], p = 0,320
ORAL STRATEGY	179/376 (47,6)	177/386 (45,9)	1,04 [0,89–1,21], p = 0,628 1,07 [0,81–1,43], p = 0,628 1,75% [-5,33%–8,84%], p = 0,628
Meta-Analyse			RR = 1,07 [0,94–1,21], p = 0,333 I^2 = 0 %
ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	20/193 (10,4)	17/197 (8,6)	1,20 [0,65–2,22], p = 0,560 1,22 [0,62–2,41], p = 0,560 1,73% [-4,09%–7,55%], p = 0,559
ORAL STRATEGY	49/376 (13,0)	47/386 (12,2)	1,07 [0,74–1,56], p = 0,722 1,08 [0,70–1,66], p = 0,722 0,86% [-3,86%–5,57%], p = 0,722
Meta-Analyse			RR = 1,11 [0,80–1,52], p = 0,540 I^2 = 0 %
SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	28/193 (14,5)	25/197 (12,7)	1,14 [0,69–1,89], p = 0,601 1,17 [0,65–2,09], p = 0,601 1,82% [-4,99%–8,62%], p = 0,601
ORAL STRATEGY	61/376 (16,2)	62/386 (16,1)	1,01 [0,73–1,40], p = 0,952 1,01 [0,69–1,49], p = 0,952 0,16% [-5,06%–5,39%], p = 0,952
Meta-Analyse			RR = 1,05 [0,80–1,38], p = 0,733 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	88/193 (45,6)	75/197 (38,1)	1,20 [0,95–1,52], p = 0,133 1,36 [0,91–2,04], p = 0,132 7,52% [-2,24%–17,29%], p = 0,131
ORAL STRATEGY	187/376 (49,7)	204/386 (52,9)	0,94 [0,82–1,08], p = 0,390 0,88 [0,66–1,17], p = 0,390 -3,12% [-10,21%–3,98%], p = 0,389
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,90–1,14], p = 0,868 I^2 = 67 %
CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	28/193 (14,5)	23/197 (11,7)	1,24 [0,74–2,08], p = 0,408 1,28 [0,71–2,32], p = 0,408 2,83% [-3,86%–9,53%], p = 0,407
ORAL STRATEGY	70/376 (18,6)	65/386 (16,8)	1,11 [0,81–1,50], p = 0,521 1,13 [0,78–1,64], p = 0,521 1,78% [-3,65%–7,20%], p = 0,521
Meta-Analyse			RR = 1,14 [0,88–1,49], p = 0,324 I^2 = 0 %
CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	86/193 (44,6)	73/197 (37,1)	1,20 [0,95–1,53], p = 0,133 1,37 [0,91–2,05], p = 0,132 7,50% [-2,23%–17,23%], p = 0,131
ORAL STRATEGY	188/376 (50,0)	202/368 (52,3)	0,96 [0,83–1,10], p = 0,520 0,91 [0,69–1,21], p = 0,520 -2,33% [-9,43%–4,77%], p = 0,520
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,91–1,15], p = 0,734 I^2 = 62 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	117/193 (60,6)	120/197 (60,9)	1,00 [0,85–1,17], p = 0,953 0,99 [0,66–1,48], p = 0,953 -0,29% [-9,98%–9,40%], p = 0,953
ORAL STRATEGY	247/376 (65,7)	248/386 (64,3)	1,02 [0,92–1,13], p = 0,676 1,07 [0,79–1,43], p = 0,676 1,44% [-5,33%–8,22%], p = 0,676
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,93–1,11], p = 0,763 I^2 = 0 %
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS) nach 12 Monaten (NRI)			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	59,2±21,09 27,1±1,86	56,3±21,97 27,9±1,81	-1,47 [-6,26;3,31] p = 0,545
ORAL STRATEGY	60,7±22,38 27,8±1,25	60,6±22,55 28,9±1,24	-1,65 [-5,05;1,74] p = 0,340
Meta-Analyse			-1,60 [-4,44;1,25] p = 0,272 I^2 = 0 %
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	119/193 (61,7)	119/197 (60,4)	1,02 [0,87–1,20], p = 0,800 1,05 [0,70–1,58], p = 0,800 1,25% [-8,43%–10,93%], p = 0,800
ORAL STRATEGY	249/376 (66,2)	244/386 (63,2)	1,05 [0,94–1,16], p = 0,385 1,14 [0,85–1,54], p = 0,385 3,01% [-3,77%–9,79%], p = 0,384
Meta-Analyse			RR = 1,04 [0,95–1,13], p = 0,394 I^2 = 0 %
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) nach 12 Monaten			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	60,0±21,42 27,0±1,92	57,1±22,26 30,3±1,87	-3,92 [-8,87;1,03] p = 0,120
ORAL STRATEGY	61,7±22,02 28,3±1,25	60,2±23,53 28,9±1,24	-1,58 [-5,00;1,84] p = 0,366
Meta-Analyse			-2,29 [-5,18;0,60] p = 0,121 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	136/191 (71,2)	147/197 (74,6)	0,95 [0,85–1,08], p = 0,450 0,84 [0,54–1,32], p = 0,449 -3,42% [-12,26%–5,43%], p = 0,449
ORAL STRATEGY	293/376 (77,9)	303/386 (78,5)	0,99 [0,92–1,07], p = 0,848 0,97 [0,69–1,36], p = 0,848 -0,57% [-6,43%–5,29%], p = 0,848
Meta-Analyse			RR = 0,98 [0,92–1,05], p = 0,540 I^2 = 0 %
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) nach 12 Monaten			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	59,9±16,85 18,6±16,28	58,6±16,02 20,4±17,03	-2,09 [-6,10;1,91] p = 0,306
ORAL STRATEGY	60,7±17,95 17,2±15,47	60,3±19,59 17,5±16,56	-0,36 [-2,95;2,24] p = 0,787
Meta-Analyse			-0,84 [-3,07;1,39] p = 0,461 I^2 = 0 %
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	54/193 (28,0)	60/197 (30,5)	0,92 [0,67–1,25], p = 0,591 0,89 [0,57–1,37], p = 0,591 -2,48% [-11,50%–6,55%], p = 0,590
ORAL STRATEGY	134/376 (35,6)	147/386 (38,1)	0,94 [0,78–1,13], p = 0,485 0,90 [0,67–1,21], p = 0,484 -2,44% [-9,29%–4,40%], p = 0,484
Meta-Analyse			RR = 0,93 [0,79–1,09], p = 0,379 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	35/193 (18,1)	44/197 (22,3)	0,81 [0,55–1,21], p = 0,304 0,77 [0,47–1,27], p = 0,303 -4,20% [-12,16%–3,76%], p = 0,301
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	83/193 (43,0)	77/197 (39,1)	1,10 [0,87–1,40], p = 0,432 1,18 [0,79–1,76], p = 0,432 3,92% [-5,84%–13,68%], p = 0,431
ORAL STRATEGY	190/376 (50,5)	203/386 (52,6)	0,96 [0,84–1,10], p = 0,570 0,92 [0,69–1,22], p = 0,570 -2,06% [-9,15%–5,04%], p = 0,570
Meta-Analyse			RR = 1,00 [0,89–1,13], p = 0,990 I^2 = 0 %
Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	72/193 (37,3)	66/197 (33,5)	1,11 [0,85–1,46], p = 0,433 1,18 [0,78–1,79], p = 0,432 3,80% [-5,68%–13,29%], p = 0,432
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	97/193 (50,3)	103/197 (52,3)	0,96 [0,79–1,17], p = 0,689 0,92 [0,62–1,37], p = 0,689 -2,03% [-11,95%–7,89%], p = 0,689
ORAL STRATEGY	223/376 (59,3)	219/386 (56,7)	1,05 [0,93–1,18], p = 0,472 1,11 [0,83–1,48], p = 0,472 2,57% [-4,43%–9,58%], p = 0,472
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,92–1,13], p = 0,728 I^2 = 0 %
HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	113/193 (58,6)	121/197 (61,4)	0,95 [0,81–1,12], p = 0,563 0,89 [0,59–1,33], p = 0,563 -2,87% [-12,59%–6,85%], p = 0,563
ORAL STRATEGY	241/376 (64,1)	247/386 (64,0)	1,00 [0,90–1,11], p = 0,976 1,00 [0,75–1,35], p = 0,976 0,11% [-6,71%–6,92%], p = 0,976
Meta-Analyse			RR = 0,99 [0,90–1,08], p = 0,751 I^2 = 0 %
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	98/193 (50,8)	111/197 (56,4)	0,90 [0,75–1,08], p = 0,272 0,80 [0,54–1,19], p = 0,271 -5,57% [-15,45%–4,32%], p = 0,270
ORAL STRATEGY	221/376 (58,8)	217/386 (56,2)	1,05 [0,93–1,18], p = 0,475 1,11 [0,83–1,48], p = 0,475 2,56% [-4,46%–9,58%], p = 0,475
Meta-Analyse			RR = 1,00 [0,90–1,10], p = 0,948 I^2 = 42 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	86/193 (44,6)	96/197 (48,7)	0,91 [0,74–1,13], p = 0,410 0,85 [0,57–1,26], p = 0,409 -4,17% [-14,07%–5,72%], p = 0,409
ORAL STRATEGY	197/376 (52,4)	187/386 (48,5)	1,08 [0,94–1,25], p = 0,276 1,17 [0,88–1,56], p = 0,276 3,95% [-3,15%–11,04%], p = 0,275
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,91–1,15], p = 0,684 I^2 = 40 %
WLQ – Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	19/71 (26,8)	11/70 (15,7)	1,70 [0,88–3,31], p = 0,117 1,96 [0,85–4,50], p = 0,113 11,05% [-2,32%–24,42%], p = 0,105
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	30/66 (45,5)	31/64 (48,4)	0,94 [0,65–1,35], p = 0,733 0,89 [0,45–1,77], p = 0,733 -2,98% [-20,14%–14,17%], p = 0,733
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	14/70 (20,0)	22/67 (32,8)	0,61 [0,34–1,09], p = 0,094 0,51 [0,24–1,11], p = 0,091 -12,84% [-27,47%–1,80%], p = 0,086
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	27/69 (39,1)	14/67 (20,9)	**1,87 [1,08–3,25], p = 0,026 2,43 [1,14–5,21], p = 0,022 18,23% [3,16%–33,31%], p = 0,018**
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	23/66 (34,9)	28/66 (42,4)	0,82 [0,53–1,27], p = 0,374 0,73 [0,36–1,47], p = 0,372 -7,58% [-24,14%–8,99%], p = 0,370
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Indexscore			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	9,7±5,35 6,4±5,14	9,9±5,04 6,6±5,23	-0,68 [-2,37;1,01] p = 0,430
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Zeitmanagement			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Hedges´g [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	41,2±23,49 24,5±25,55	46,5±26,11 26,6±27,82	-2,01 [-11,64;7,63] p = 0,682
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
WLQ – Körperliche Anforderungen			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	49,5±22,98 54,8±33,25	44,3±21,23 48,7±33,89	4,76 [-5,96;15,47] p = 0,383
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	26,2±22,54 13,8±19,60	28,2±23,86 17,0±19,19	-5,85 [-13,30;1,60] p = 0,123
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	36,3±26,89 20,4±23,57	36,8±22,86 21,0±23,21	-1,96 [-10,15;6,22] p = 0,637
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Arbeitszeit verpasst aufgrund gesundheitlicher Probleme			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	18,5±29,52 4,6±13,41	10,2±20,14 7,0±19,97	-3,91 [-9,27;1,46] p = 0,153
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	64,2±22,41 36,9±25,48	63,1±22,75 36,6±25,01	-0,64 [-4,30;3,01] p = 0,730
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	56,2±25,55 25,6±23,03	53,5±27,53 25,6±24,40	-1,44 [-7,87;5,00] p = 0,661
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der gesamten Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	59,3±27,44 28,1±25,21	57,0±27,94 28,8±27,68	-2,85 [-10,17;4,48] p = 0,446
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	6,4±2,24 3,7±2,55	6,3±2,27 3,7±2,50	-0,06 [-0,43;0,30] p = 0,730
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von anderen Gründen			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	3,9±14,25 3,9±9,20	3,8±7,69 3,8±8,48	0,06 [-3,14;3,25] p = 0,972
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Arthritis			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	7,5±17,41 2,5±9,34	3,9±8,36 2,7±8,39	-0,48 [-2,64;1,68] p = 0,664
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
WPAI – Beeinflussung der Produktivität durch die rheumatoide Arthritis			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	5,6±2,56 2,6±2,30	5,3±2,75 2,6±2,44	-0,14 [-0,79;0,50] p = 0,661
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	27,9±19,90 35,6±15,91	29,2±17,17 35,2±20,22	0,54 [-4,28;5,37] p = 0,825
Meta-Analyse			nicht anwendbar
MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	67/191 (35,1)	80/196 (40,8)	0,86 [0,67–1,11], p = 0,247 0,78 [0,52–1,18], p = 0,245 -5,74% [-15,39%–3,91%], p = 0,244
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
MOS-Schlafscore nach 12 Monaten			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	42,0±20,66 34,8±18,72	41,0±19,72 35,8±20,25	-1,45 [-4,58;1,69] p = 0,366
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
EQ-5D VAS nach 12 Monaten			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	48,1±21,13 72,6±18,54	45,8±22,73 71,7±20,32	0,73 [-2,21;3,67] p = 0,630
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	99/193 (51,3)	102/197 (51,8)	0,99 [0,82–1,20], p = 0,924 0,98 [0,66–1,46], p = 0,924 -0,48% [-10,40%–9,44%], p = 0,924
ORAL STRATEGY	223/376 (59,3)	215/386 (55,7)	1,06 [0,94–1,20], p = 0,314 1,16 [0,87–1,55], p = 0,314 3,61% [-3,41%–10,62%], p = 0,313
Meta-Analyse			RR = 1,04 [0,94–1,15], p = 0,447 I^2 = 0 %
SF-36 – Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	66/193 (34,2)	68/197 (34,5)	0,99 [0,75–1,30], p = 0,947 0,99 [0,65–1,50], p = 0,947 -0,32% [-9,75%–9,11%], p = 0,947
ORAL STRATEGY	169/376 (45,0)	154/386 (39,9)	1,13 [0,95–1,33], p = 0,159 1,23 [0,92–1,64], p = 0,159 5,05% [-1,96%–12,06%], p = 0,158
Meta-Analyse			RR = 1,08 [0,94–1,25], p = 0,261 I^2 = 0%
***SF-36* – Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)**			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	88/193 (45,6)	89/197 (45,2)	1,01 [0,81–1,25], p = 0,934 1,02 [0,68–1,52], p = 0,934 0,42% [-9,46%–10,30%], p = 0,940
ORAL STRATEGY	198/376 (52,7)	197/386 (51,0)	1,03 [0,90–1,18], p = 0,654 1,07 [0,80–1,42], p = 0,654 1,62% [-5,47%–8,72%], p = 0,654
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,91–1,15], p = 0,679 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
SF-36 – Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	91/193 (47,2)	99/197 (50,3)	0,94 [0,77–1,15], p = 0,540 0,88 [0,59–1,31], p = 0,540 -3,10% [-13,02%–6,81%], p = 0,540
ORAL STRATEGY	205/376 (54,5)	198/386 (51,3)	1,06 [0,93–1,22], p = 0,373 1,14 [0,86–1,51], p = 0,373 3,23% [-3,86%–10,31%], p = 0,372
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,91–1,14], p = 0,713 I^2 = 0 %
SF-36 – Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	91/193 (47,2)	103/197 (52,3)	0,90 [0,74–1,10], p = 0,312 0,81 [0,55–1,21], p = 0,311 -5,13% [-15,05%–4,78%], p = 0,310
ORAL STRATEGY	222/376 (59,0)	215/386 (55,7)	1,06 [0,94–1,20], p = 0,351 1,15 [0,86–1,53], p = 0,351 3,34% [-3,68%–10,36%], p = 0,351
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,91–1,12], p = 0,872 I^2 = 45 %
SF-36 – Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	77/193 (39,9)	78/197 (39,6)	1,01 [0,79–1,29], p = 0,951 1,01 [0,68–1,52], p = 0,951 0,30% [-9,41%–10,02%], p = 0,951
ORAL STRATEGY	173/376 (46,0)	151/386 (39,1)	1,18 [1,00–1,39], p = 0,055 1,33 [0,99–1,77], p = 0,055 6,89% [-0,11%–13,90%], p = 0,054
Meta-Analyse			RR = 1,12 [0,98–1,28], p = 0,109 I^2 = 5 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	79/193 (40,9)	80/197 (40,6)	1,01 [0,79–1,28], p = 0,948 1,01 [0,68–1,52], p = 0,948 0,32% [-9,43%–10,08%], p = 0,948
ORAL STRATEGY	189/376 (50,3)	179/386 (46,4)	1,08 [0,94–1,26], p = 0,283 1,17 [0,88–1,55], p = 0,282 3,89% [-3,20%–10,98%], p = 0,282
Meta-Analyse			RR = 1,06 [0,94–1,20], p = 0,359 I^2 = 0 %
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	72/193 (37,3)	70/197 (35,5)	1,05 [0,81–1,36], p = 0,716 1,08 [0,71–1,63], p = 0,716 1,77% [-7,78%–11,32%], p = 0,716
ORAL STRATEGY	166/376 (44,2)	169/386 (43,8)	1,01 [0,86–1,18], p = 0,919 1,01 [0,76–1,35], p = 0,919 0,37% [-6,68%–7,42%], p = 0,919
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,89–1,17], p = 0,771 I^2 = 0 %
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	75/193 (38,9)	77/197 (39,1)	0,99 [0,78–1,27], p = 0,964 0,99 [0,66–1,49], p = 0,964 -0,23% [-9,91%–9,45%], p = 0,964
ORAL STRATEGY	177/376 (47,1)	173/386 (44,8)	1,05 [0,90–1,23], p = 0,532 1,10 [0,82–1,46], p = 0,532 2,26% [-4,82%–9,33%], p = 0,532
Meta-Analyse			RR = 1,03 [0,91–1,18], p = 0,627 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
SF-36 – Soziale Funktion ≥ 5 nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	93/193 (48,2)	98/197 (49,8)	0,97 [0,79–1,19], p = 0,758 0,94 [0,63–1,40], p = 0,758 -1,56% [-11,48%–8,36%], p = 0,758
ORAL STRATEGY	217/376 (57,7)	207/386 (53,6)	1,08 [0,95–1,22], p = 0,257 1,18 [0,89–1,57], p = 0,257 4,09% [-2,96%–11,13%], p = 0,256
Meta-Analyse			RR = 1,04 [0,94–1,16], p = 0,459 I^2 = 0 %
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	33,1±7,74 41,4±8,87	32,7±26,80 40,7±8,85	0,69 [-0,83;2,22] p = 0,373
ORAL STRATEGY	31,7±6,90 41,0±8,40	31,7±7,41 40,5±9,10	0,77 [-0,37;1,90] p = 0,185
Meta-Analyse			0,74 [-0,20; 1,68] p = 0,123 I^2 = 0 %
SF-36 – Psychischer Komponentenscore			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	39,8±11,69 44,9±10,12	40,6±11,69 44,4±10,70	0,73 [-1,14;2,60] p = 0,442
ORAL STRATEGY	38,8±11,11 45,0±10,35	39,8±11,34 45,5±10,86	0,41 [-0,96;1,79] p = 0,554
Meta-Analyse			0,52 [-0,62;1,66] p = 0,373 I^2 = 0 %
SF-36 – Vitalität			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	40,6±9,24 47,5±9,03	39,9±9,57 46,2±9,67	0,51 [-1,21;2,23] p = 0,561
ORAL STRATEGY	39,7±9,26 48,1±9,54	41,0±8,82 48,9±9,59	0,16 [-1,09;1,41] p = 0,803
Meta-Analyse			0,27 [-0,77;1,32] p = 0,608 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
SF-36 – Körperliche Funktion			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	32,1±9,53 40,2±10,32	31,7±8,94 39,2±10,66	1,17 [-0,62;2,96] p = 0,201
ORAL STRATEGY	30,2±9,01 30,0±9,49	38,9±10,38 38,6±11,41	0,60 [-0,77;1,97] p = 0,389
Meta-Analyse			0,80 [-0,33;1,92] p = 0,164 I^2 = 0 %
SF-36 – Körperliche Schmerzen			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	33,5±7,56 43,4±9,52	33,1±7,26 42,7±9,69	0,69 [-1,14;2,53] p = 0,458
ORAL STRATEGY	32,1±6,95 43,5±8,61	32,2±7,50 42,7±9,28	1,04 [-0,22;2,31] p = 0,107
Meta-Analyse			0,94 [-0,14;2,01] p = 0,087 I^2 = 0 %
SF-36 – Allgemeine Gesundheit			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	35,3±8,90 41,0±9,87	35,2±7,99 40,4±9,18	0,43 [-1,09;1,95] p = 0,581
ORAL STRATEGY	34,0±7,62 40,9±8,82	34,8±8,71 40,9±9,51	0,55 [-0,62;1,72] p = 0,359
Meta-Analyse			0,51 [-0,46;1,47] p = 0,302 I^2 = 0 %
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	33,9±9,09 41,1±9,40	34,8±8,73 41,0±9,27	0,39 [-1,34;2,12] p = 0,656
ORAL STRATEGY	32,9±8,76 41,2±9,26	33,0±8,74 41,0±9,39	0,65 [-0,59;1,88] p = 0,306
Meta-Analyse			0,57 [-0,47;1,60] p = 0,286 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	34,1±12,52 40,1±11,49	35,6±12,10 39,8±11,62	0,79 [-1,43;3,01] p = 0,485
ORAL STRATEGY	32,5±12,45 39,5±11,13	32,7±12,53 39,6±11,66	0,31 [-1,25;1,86] p = 0,700
Meta-Analyse			0,45 [-0,86;1,77] p = 0,497 I^2 = 0 %
SF-36 – ***Psychisches Wohlbefinden***			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	39,0±11,42 44,8±10,03	39,7±11,25 44,2±10,9	0,61 [-1,23;2,45] p = 0,517
ORAL STRATEGY	38,2±11,15 45,0±10,82	39,0±11,00 45,2±10,94	0,66 [-0,73;2,05] p = 0,354
Meta-Analyse			0,64 [-0,51;1,79] p = 0,273 I^2 = 0 %
SF-36 – Soziale Funktion			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	36,3±10,79 43,0±10,47	36,2±11,56 42,9±10,92	0,50 [-1,41;2,41] p = 0,610
ORAL STRATEGY	34,8±10,09 43,1±9,98	35,4±10,81 42,8±10,42	0,93 [-0,47;2,32] p = 0,192
Meta-Analyse			0,79 [-0,37;1,95] p = 0,184 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	148/201 (73,6)	146/201 (72,6)	1,01 [0,90–1,14], p = 0,822 1,05 [0,68–1,64], p = 0,822 1,00% [-7,67%–9,66%], p = 0,822
ORAL STRATEGY	231/376 (61,4)	253/386 (65,5)	0,94 [0,84–1,04], p = 0,240 0,84 [0,62–1,13], p = 0,239 -4,11% [-10,94%–2,72%], p = 0,239
Meta-Analyse			RR = 0,97 [0,89–1,05], p = 0,394 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	21/201 (10,4)	23/201 (11,4)	0,91 [0,52–1,60], p = 0,749 0,90 [0,48–1,69], p = 0,749 -1,00% [-7,10%–5,11%], p = 0,749
ORAL STRATEGY	18/376 (4,8)	34/386 (8,8)	0,54 [0,31–0,95], p = 0,031 0,52 [0,29–0,94], p = 0,030 -4,02% [-7,58%–-0,46%], p = 0,027
Meta-Analyse			RR = 0,69 [0,47–1,02], p = 0,066 I^2 = 40 %
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	11/201 (5,5)	3/201 (1,5)	3,67 [1,04–12,95], p = 0,044 3,82 [1,05–13,91], p = 0,042 3,98% [0,42%–7,54%], p = 0,029
ORAL STRATEGY	12/376 (3,2)	6/386 (1,6)	2,05 [0,78–5,41], p = 0,146 2,09 [0,78–5,62], p = 0,145 1,64% [-0,53%–3,80%], p = 0,138
Meta-Analyse			2,60 [1,21–5,57], p = 0,014 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben: Skelettmuskulatur -, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	4/201 (2,0)	0,11 [0,01–2,05], p = 0,140 0,11 [0,01–2,04], p = 0,138 -1,98% [-4,13%–0,17%], p = 0,071
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	4/386 (1,0)	0,11 [0,01–2,11], p = 0,145 0,11 [0,01–2,10], p = 0,144 -1,03% [-2,16%–0,10%], p = 0,074
Meta-Analyse			0,11 [0,01–0,89], p = 0,038 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse nach PT – Gelenkschwellung bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	5/201 (2,5)	0,09 [0,01–1,63], p = 0,104 0,09 [0,00–1,61], p = 0,102 -2,48% [-4,82%–-0,13%], p = 0,039
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse			nicht durchführbar
Unerwünschte Ereignisse – Hypertonie (PT) bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	10/201 (5,0)	2/201 (1,0)	5,00 [1,11–22,53], p = 0,036 5,21 [1,13–24,08], p = 0,035 3,98% [0,68%–7,28%], p = 0,018
ORAL STRATEGY	11/376 (2,9)	9/386 (2,3)	1,25 [0,53–2,99], p = 0,609 1,26 [0,52–3,08], p = 0,609 0,59% [-1,68%–2,87%], p = 0,609
Meta-Analyse			1,94 [0,94–4,00], p = 0,072 I^2 = 60 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	79/201 (39,3)	72/201 (35,8)	1,10 [0,85–1,41], p = 0,471 1,16 [0,77–1,74], p = 0,471 3,48% [-5,98%–12,94%], p = 0,471
ORAL STRATEGY	123/376 (32,7)	128/386 (33,2)	0,99 [0,81–1,21], p = 0,895 0,98 [0,72–1,33], p = 0,895 -0,45% [-7,12%–6,23%], p = 0,895
Meta-Analyse			1,03 [0,88–1,20], p = 0,744 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse – Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	40/201 (19,9)	38/201 (18,9)	1,05 [0,71–1,57], p = 0,801 1,07 [0,65–1,75], p = 0,801 1,00% [-6,74%–8,73%], p = 0,801
ORAL STRATEGY	65/376 (17,3)	54/386 (14,0)	1,24 [0,89–1,72], p = 0,211 1,28 [0,87–1,90], p = 0,211 3,30% [-1,86%–8,45%], p = 0,210
Meta-Analyse			1,16 [0,90–1,50], p = 0,255 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse – Untersuchungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	29/201 (14,4)	19/201 (9,5)	1,53 [0,89–2,63], p = 0,128 1,62 [0,87–2,99], p = 0,127 4,98% [-1,35%–11,30%], p = 0,123
ORAL STRATEGY	57/376 (15,2)	53/386 (13,7)	1,10 [0,78–1,56], p = 0,575 1,12 [0,75–1,68], p = 0,575 1,43% [-3,56%–6,42%], p = 0,575
Meta-Analyse			1,22 [0,91–1,63], p = 0,187 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	28/201 (13,9)	35/201 (17,4)	0,80 [0,51–1,26], p = 0,338 0,77 [0,45–1,32], p = 0,338 -3,48% [-10,58%–3,62%], p = 0,336
ORAL STRATEGY	35/376 (9,3)	47/386 (12,2)	0,76 [0,51–1,16], p = 0,203 0,74 [0,47–1,18], p = 0,203 -2,87% [-7,26%–1,52%], p = 0,200
Meta-Analyse			0,78 [0,57–1,06], p = 0,112 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	23/201 (11,4)	19/201 (9,5)	1,21 [0,68–2,15], p = 0,515 1,24 [0,65–2,35], p = 0,515 1,99% [-3,99%–7,97%], p = 0,514
ORAL STRATEGY	28/376 (7,4)	24/386 (6,2)	1,20 [0,71–2,03], p = 0,502 1,21 [0,69–2,13], p = 0,502 1,23% [-2,35%–4,81%], p = 0,501
Meta-Analyse			1,20 [0,82–1,77], p = 0,350 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	21/201 (10,4)	24/201 (11,9)	0,88 [0,50–1,52], p = 0,635 0,86 [0,46–1,60], p = 0,635 -1,49% [-7,66%–4,67%], p = 0,635
ORAL STRATEGY	26/376 (6,9)	31/386 (8,0)	0,86 [0,52–1,42], p = 0,559 0,85 [0,49–1,46], p = 0,559 -1,12% [-4,85%–2,62%], p = 0,558
Meta-Analyse			0,87 [0,60–1,26], p = 0,452 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	9/201 (4,5)	2/201 (1,0)	4,50 [0,98–20,57], p = 0,052 4,66 [0,99–21,86], p = 0,051 3,48% [0,31%–6,65%], p = 0,031
ORAL STRATEGY	5/376 (1,3)	7/386 (1,8)	0,73 [0,23–2,29], p = 0,593 0,73 [0,23–2,32], p = 0,593 -0,48% [-2,25%–1,28%], p = 0,591
Meta-Analyse			1,58 [0,69–3,63], p = 0,283 I^2 = 72 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	80/201 (39,8)	73/201 (36,3)	1,10 [0,85–1,41], p = 0,473 1,16 [0,77–1,73], p = 0,472 3,48% [-6,00%–12,97%], p = 0,472
ORAL STRATEGY	125/376 (33,2)	128/386 (33,2)	1,00 [0,82–1,23], p = 0,980 1,00 [0,74–1,36], p = 0,980 0,08% [-6,60%–6,77%], p = 0,980
Meta-Analyse			1,04 [0,89–1,21], p = 0,652 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	6/201 (3,0)	5/201 (2,5)	1,20 [0,37–3,87], p = 0,760 1,21 [0,36–4,02], p = 0,760 0,50% [-2,69%–3,69%], p = 0,760
ORAL STRATEGY	8/376 (2,1)	6/386 (1,6)	1,37 [0,48–3,91], p = 0,558 1,38 [0,47–4,01], p = 0,557 0,57% [-1,34%–2,48%], p = 0,557
Meta-Analyse			1,29 [0,59–2,82], p = 0,521 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	0/201 (0,0)	1,00 [0,02–50,15], p = 1,000[a] 1,00 [0,02–50,64], p = 1,000[a] 0,00% [-0,97%–0,97%], p = 1,000[a]
ORAL STRATEGY	2/376 (0,5)	0/386 (0,0)	5,13 [0,25–106,56], p = 0,291[a] 5,16 [0,25–107,84], p = 0,290[a] 0,53% [-0,36%–1,43%], p = 0,242[a]
Meta-Analyse			3,05 [0,32–29,13], p = 0,332 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	2/201 (1,0)	0,20 [0,01–4,14], p = 0,298[a] 0,20 [0,01–4,15], p = 0,297[a] -0,99% [-2,66%–0,68%], p = 0,246[a]
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	1/386 (0,3)	0,34 [0,01–8,37], p = 0,511[a] 0,34 [0,01–8,40], p = 0,511[a] -0,25% [-0,97%–0,46%], p = 0,488[a]
Meta-Analyse			0,25 [0,03–2,25], p = 0,218 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	0/201 (0,0)	1,00 [0,02–50,15], p = 1,000[a] 1,00 [0,02–50,64], p = 1,000[a] 0,00% [-0,97%–0,97%], p = 1,000[a]
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	0/386 (0,0)	1,03 [0,02–51,60], p = 0,990[a] 1,03 [0,02–51,87], p = 0,990[a] 0,00% [-0,51%–0,52%], p = 0,990[a]
Meta-Analyse			1,01 [0,06–16,15], p = 0,993 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs) bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/201 (1,0)	2/201 (1,0)	1,00 [0,14–7,03], p = 1,000 1,00 [0,14–7,17], p = 1,000 0,00% [-1,94%–1,94%], p = 1,000
ORAL STRATEGY	1/376 (0,3)	2/386 (0,5)	0,51 [0,05–5,64], p = 0,585 0,51 [0,05–5,67], p = 0,585 -0,25% [-1,14%–0,63%], p = 0,577
Meta-Analyse			0,76 [0,17–3,38], p = 0,716 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	6/201 (3,0)	3/201 (1,5)	2,00 [0,51–7,89], p = 0,322 2,03 [0,50–8,23], p = 0,321 1,49% [-1,40%–4,38%], p = 0,311
ORAL STRATEGY	37/376 (9,8)	39/386 (10,1)	0,97 [0,64–1,49], p = 0,904 0,97 [0,60–1,56], p = 0,904 -0,26% [-4,52%–3,99%], p = 0,904
Meta-Analyse			1,05 [0,70–1,57], p = 0,820 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	1/201 (0,5)	1/201 (0,5)	1,00 [0,06–15,88], p = 1,000 1,00 [0,06–16,10], p = 1,000 0,00% [-1,38%–1,38%], p = 1,000
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	0/386 (0,0)	1,03 [0,02–51,60], p = 0,990[a] 1,03 [0,02–51,87], p = 0,990[a] 0,00% [-0,51%–0,52%], p = 0,990[a]
Meta-Analyse			1,01 [0,11–9,66], p = 0,994 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	1/201 (0,5)	0/201 (0,0)	3,00 [0,12–73,21], p = 0,500[a] 3,01 [0,12–74,45], p = 0,500[a] 0,50% [-0,87%–1,86%], p = 0,478[a]
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	3/386 (0,8)	0,15 [0,01–2,83], p = 0,204[a] 0,15 [0,01–2,83], p = 0,203[a] -0,77% [-1,78%–0,24%], p = 0,135[a]
Meta-Analyse			0,51 [0,09–2,78], p = 0,435 I^2 = 46 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	0/201 (0,0)	1,00 [0,02–50,15], p = 1,000[a] 1,00 [0,02–50,64], p = 1,000[a] 0,00% [-0,97%–0,97%], p = 1,000[a]
ORAL STRATEGY	6/376 (1,6)	1/386 (0,3)	6,16 [0,75–50,92], p = 0,092 6,24 [0,75–52,11], p = 0,091 1,34% [-0,03%–2,70%], p = 0,055
Meta-Analyse			4,42 [0,75–25,94], p = 0,099 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/201 (1,0)	0/201 (0,0)	5,00 [0,24–103,50], p = 0,298[a] 5,05 [0,24–105,86], p = 0,297[a] 0,99% [-0,68%–2,66%], p = 0,246[a]
ORAL STRATEGY	10/376 (2,7)	7/386 (1,8)	1,47 [0,56–3,81], p = 0,432 1,48 [0,56–3,93], p = 0,432 0,85% [-1,26%–2,95%], p = 0,430
Meta-Analyse			1,71 [0,70–4,18], p = 0,244 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	32/201 (15,9)	18/201 (9,0)	1,78 [1,03–3,06], p = 0,038 1,93 [1,04–3,56], p = 0,037 6,97% [0,55%–13,38%], p = 0,033
ORAL STRATEGY	27/376 (7,2)	24/386 (6,2)	1,15 [0,68–1,96], p = 0,595 1,17 [0,66–2,06], p = 0,595 0,96% [-2,59%–4,51%], p = 0,595
Meta-Analyse			1,42 [0,98–2,08], p = 0,067 I^2 = 19 %
Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	24/201 (11,9)	22/201 (11,0)	1,09 [0,63–1,88], p = 0,754 1,10 [0,60–2,04], p = 0,754 1,00% [-5,23%–7,22%], p = 0,754
ORAL STRATEGY	26/376 (6,9)	37/386 (9,6)	0,72 [0,45–1,17], p = 0,183 0,70 [0,42–1,18], p = 0,183 -2,67% [-6,57%–1,23%], p = 0,179
Meta-Analyse			0,86 [0,60–1,23], p = 0,411 I^2 = 20 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, CRP = C-reaktives Protein, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, EQ-5D = Lebensqualitätsinstrument entwickelt von der *European Quality of Life (EuroQoL) Group*, FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I^2 = Heterogenität, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, NRI = *Nonresponder Imputation*, OR = *Odds Ratio*, PatGA = *Patient Global Assessment*, PhysGA = *Physician Global Assessment*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SDAI = *Simplified Disease Activity Index*, SF-36 = *Short Form-36*, VAS = *Visual Analogue Scale*, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-223: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-224: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-225: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-226: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-227: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht relevant.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht relevant.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-228: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-229: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-230: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt* 0.**

Nicht relevant.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht relevant.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-231: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht relevant.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht relevant, da keine weiteren Unterlagen zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Evidenz

Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Tofacitininb+MTX gegenüber Adalimumab+MTX in der Patientenpopulation der „bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“ liegen zwei randomisierte kontrollierte klinische Studien vor.

Bei der Studie ORAL STANDARD handelt es sich um eine doppelblinde, parallele, weltweit in 115 Studienzentren durchgeführte placebo- sowie aktivkontrollierte randomisierte Phase-III-Studie an erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die zuvor inadäquat auf MTX angesprochen haben. Insgesamt wurden 717 Patienten im Zuteilungsverhältnis: 4:4:1:1:4 auf die einzelnen Behandlungsarme randomisiert. Davon umfassten die bewertungsrelevanten Behandlungsarme 198 Patienten (Tofacitinib+MTX) bzw. 199 Patienten (Adalimumab+MTX). In beiden Studienarmen erhielten die Patienten neben der Behandlung mit Tofacitinib bzw. Adalimumab eine stabile MTX-Therapie. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. weder Patient noch behandelnder Arzt waren über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert. Die Studie wies hinsichtlich ihrer Durchführung eine hohe Qualität auf.

Die Studie ORAL STRATEGY ist eine doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte randomisierte kontrollierte Phase-IIIb/IV-Studie, in welcher die Nicht-Unterlegenheit einer Tofacitinib 5 mg-Monotherapie bzw. Tofacitinib 5 mg plus MTX-Behandlung gegenüber Adalimumab plus MTX bei erwachsenen Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und inadäquatem Ansprechen auf MTX untersucht worden war. Die Studie wurde weltweit in 199 Studienzentren durchgeführt. Insgesamt wurden 1.152 Patienten im Verhältnis (1:1:1) auf die Studienarme randomisiert. Davon umfassten die bewertungsrelevanten Behandlungsarme 376 Patienten (Tofacitinib+MTX) bzw. 386 Patienten (Adalimumab+MTX). In beiden Studienarmen erhielten die Patienten neben der Behandlung mit Tofacitinib bzw. Adalimumab eine stabile MTX-Therapie. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. weder Patient noch behandelnder Arzt waren über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert. Die Studie wies hinsichtlich ihrer Durchführung eine hohe Qualität auf.

Die beiden Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind somit hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a]

Die Vollständigkeit des Studienpools wird durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotential auf Studienebene

In beiden Studien wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Das Studiendesign (Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten, Untersuchern und Mitarbeitern des Sponsors sowie die Übereinstimmung in Form von Aussehen der Studienmedikationen) wurde konsequent umgesetzt, und die Auswertung erfolgte umfassend und transparent. Die Patienten erhielten neben der Intervention bzw. Vergleichstherapie ein entsprechendes Placebo sowie eine stabile Arthritis-Behandlung (MTX). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher für die Studien mit „niedrig“ beurteilt, und es kann davon ausgegangen werden, dass das Gesamtergebnis der Studie nicht relevant verzerrt ist.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Tofacitinib herangezogen wurden, sind – wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben – patientenrelevant. In diesem Abschnitt wird ebenfalls noch einmal ihre Validität beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte in beiden Studien mit Ausnahme der Endpunkte „DAS28-4(ESR)“, „EULAR-Response(ESR) und „WLQ“ für die Studie ORAL STANDARD sowie des „WPAI“ (mit Ausnahme der Fragen „Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme“ und „Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis“) als niedrig eingestuft. Die Auswertungspopulationen zum „DAS28-4(ESR)“ und „EULAR-Response(ESR)“ enthalten in der Studie ORAL STANDARD einen hohen Anteil an fehlenden Werten, weil nicht in allen Studienzentren der ESR-Wert erhoben werden konnte. Dies liegt darin begründet, dass der ESR-Wert von einem lokalen Labor erhoben wurde und zwar nur in denjenigen Studienzentren, in denen das lokale Labor darauf ausgelegt war direkt an das Zentrallabor zu berichten, um die Verblindung des Studienpersonals aufrechtzuerhalten. Da dies nicht in allen Studienzentren gegeben war, resultiert der Anteil an fehlenden Werten in der Studie ORAL STANDARD [Pfizer 2014]. Auch hinsichtlich des „WLQ“ und „WPAI“ (mit Ausnahme der Fragen „Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme“ und „Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis“) zeigen sich insgesamt weniger als 50 % aller Patienten in der Auswertungspopulation, da unter anderem auch nur die berufstätigen Patienten Auskunft zum WLQ/WPAI geben können. Hinzukommend weist auch diese Auswertungspopulation einen hohen Anteil an fehlenden Werten auf. Folglich wurde für die drei Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen, da eine potenzielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Qualität der Studien und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und größtenteils auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Folglich kann für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Basis einer Einzelstudie ein „Hinweis“ bzw. auf Basis einer Meta-Analyse ein „Beleg“ sowie für die Endpunkte mit einem hohem Verzerrungspotenzial ein „Anhaltspunkt“ (Einzelstudie) bzw. „Hinweis“ (Meta-Analyse) abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tofacitinib+MTX erfolgte für das vorliegende Awendungsgebiet A für die Patientenpopulation der „bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX.

Die Bewertung erfolgte anhand zwei randomisierter kontrollierter, doppelblinden Phase-III- (ORAL STANDARD) bzw. Phase-IIIb/IV-Studien (ORAL STRATEGY) mit insgesamt 1.159 erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die zuvor inadäquat auf MTX angesprochen haben. Für die Auswertungspopulation je Endpunkt wurde jeweils die Gesamtpopulation der Studien verwendet, welche weniger als 10 % nicht konformer Patienten enthielt. Die circa 10 % nicht konformer Patienten erhielten bereits vor Studieneinschluss eine bDMARD-Therapie und entsprechen somit nicht der Zielpopulation (bDMARD-naive Patienten) des vorliegenden Anwendungsgebietes A. Wie in Abschnitt

4.3.1.3.1 dargestellt, zeigen die Ergebnisse des Poolings der ehemaligen Teilpopulationen c)- und d)-Kombi kein abweichendes Ergebnis zur Gesamtpopulation der Studien.

Die Aussagekraft der Nachweise für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurde mit Ausnahme der Endpunkte „DAS28-4(ESR)“, „EULAR-Response(ESR)“ und „WLQ“ in der Studie ORAL STANDARD sowie mit Ausnahme des „WPAI“ (mit Ausnahme der Fragen „Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme“ und „Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis“) in der Studie ORAL STRATEGY aufgrund der endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenziale als „hoch“ geschätzt. Entsprechend der Methoden des IQWiG wird bei Vorliegen von zwei qualitativ hochwertigen Studien die Aussagekraft für einen Zusatznutzen bei den Endpunkten mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Basis einer Einzelstudie als „Hinweis“ bzw. auf Basis einer Meta-Analyse als „Beleg“ sowie bei den Endpunkten mit einem hohen Verzerrungspotenzial als ein „Anhaltspunkt“ (Einzelstudie) bzw. als ein „Hinweis“ (Meta-Analyse) gewertet.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Insgesamt konnten nur sehr wenige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX in mindestens einer Einzelstudie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder im Rahmen der Meta-Analyse beobachtet werden (siehe Tabelle 4-232). Bei den weiteren Endpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden. Alle gewonnenen Ergebnisse auf Basis der definierten Auswertungsmethode wurden anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalysen gestützt.

Tabelle 4-232: Zusammenfassung der Endpunkte mit Signifikanz in mindestens einer Studie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder in der Meta-Analyse

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
	RR [95 %-KI], p-Wert **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**	**RR [95 %-KI], p-Wert**
Morbidität			
Remission			
DAS28-4(ESR) < 2,6 nach 12 Monaten	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,58 [0,34–0,98], p = 0,043 **0,53 [0,29–0,98], p = 0,042** **-7,83% [-15,23%--0,43%], p = 0,038**	0,86 [0,62–1,19], p = 0,352 0,83 [0,56–1,23], p = 0,351 -2,47% [-7,65%–2,71%], p = 0,350	0,76 [0,58–1,01], p = 0,057 I² = 33 %
Krankheitsaktivität			
DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 nach 12 Monaten	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,71 [0,49–1,03], p = 0,073 0,63 [0,39–1,04], p = 0,072 -8,29% [-17,23%–0,64%], p = 0,069	0,82 [0,66–1,02], p = 0,071 0,75 [0,55–1,02], p = 0,070 -6,03% [-12,53%–0,47%], p = 0,069	**0,79 [0,65–0,95], p = 0,013** I² = 0 %
Response			
EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung nach 12 Monaten	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,71 [0,49–1,03], p = 0,073 0,63 [0,39–1,04], p = 0,072 -8,29% [-17,23%–0,64%], p = 0,069	0,81 [0,65–1,02], p = 0,069 0,75 [0,55–1,02], p = 0,068 -6,05% [-12,51%–0,42%], p = 0,067	**0,78 [0,65–0,95], p = 0,012** I² = 0 %
ACR70-Response nach 12 Monaten	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,48 [1,00–2,21], p = 0,051 **1,65 [1,00–2,70], p = 0,049** **8,12% [0,10%–16,14%], p = 0,047**	1,12 [0,89–1,41], p = 0,341 1,17 [0,85–1,61], p = 0,341 3,08% [-3,25%–9,42%], p = 0,340	1,21 [0,99–1,48], p = 0,061 I² = 32 %
WLQ			
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,87 [1,08–3,25], p = 0,026 **2,43 [1,14–5,21], p = 0,022** **18,23% [3,16%–33,31%], p = 0,018**	nicht erhoben	nicht anwendbar
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,91 [0,52–1,60], p = 0,749 0,90 [0,48–1,69], p = 0,749 -1,00% [-7,10%–5,11%], p = 0,749	**0,54 [0,31–0,95], p = 0,031** **0,52 [0,29–0,94], p = 0,030** **-4,02% [-7,58%--0,46%], p = 0,027**	0,69 [0,47–1,02], p = 0,066 I² = 40 %

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
	RR [95 %-KI], p-Wert **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**	**RR [95 %-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)			
Gelenkschwellung (PT)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,09 [0,01–1,63], p = 0,104 0,09 [0,00–1,61], p = 0,102 **-2,48% [-4,82%–-0,13%], p = 0,039**	Schwellenwert nicht erreicht	nicht anwendbar
Hypertonie (PT)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	5,00 [1,11–22,53], p = 0,036 **5,21 [1,13–24,08], p = 0,035** **3,98% [0,68%–7,28%], p = 0,018**	1,25 [0,53–2,99], p = 0,609 1,26 [0,52–3,08], p = 0,609 0,59% [-1,68%–2,87%], p = 0,609	1,94 [0,94–4,00], p = 0,072 I^2 = 60 %
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)			
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	3,67 [1,04–12,95], p = 0,044 **3,82 [1,05–13,91], p = 0,042** **3,98% [0,42%–7,54%], p = 0,029**	2,05 [0,78–5,41], p = 0,146 2,09 [0,78–5,62], p = 0,145 1,64% [-0,53%–3,80%], p = 0,138	**2,60 [1,21–5,57], p = 0,014** **I^2 = 0 %**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben: Skelettmuskulatur -, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,11 [0,01–2,05], p = 0,140 0,11 [0,01–2,04], p = 0,138 -1,98% [-4,13%–0,17%], p = 0,071	0,11 [0,01–2,11], p = 0,145 0,11 [0,01–2,10], p = 0,144 -1,03% [-2,16%–0,10%], p = 0,074	**0,11 [0,01–0,89], p = 0,038** **I^2 = 0 %**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,78 [1,03–3,06], p = 0,038 **1,93 [1,04–3,56], p = 0,037** **6,97% [0,55%–13,38%], p = 0,033**	1,15 [0,68–1,96], p = 0,595 1,17 [0,66–2,06], p = 0,595 0,96% [-2,59%–4,51%], p = 0,595	1,42 [0,98–2,08], p = 0,067 I^2 = 19 %

Abkürzungen: ACR = *American College of Rheumatology*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, I^2 = Heterogenität, SF-36 = *Short Form-36*, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

Morbidität

Remission

Eines der primären Therapieziele der rheumatoiden Arthritis ist die Erzielung einer klinischen Remission, d. h. das Fehlen von Symptomen, Anzeichen sowie Befunden (z. B. Müdigkeit, Erschöpfung) und Laborbefunden (z. B. CRP). Neben der direkten anhaltenden Abschwächung der Symptome, soll nachfolgend auch die Lebensqualität aufrecht erhalten werden, wodurch die Erzielung einer Remission für die Patienten von großer Bedeutung ist.

Im Rahmen der Auswertungen zur Remission zeigte sich lediglich in der Studie ORAL STANDARD für den DAS28-4(ESR) < 2,6 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Adalimumab+MTX (RR = 0,58; 95 %-KI [0,34–0,98], p = 0,043). und konnte ebenso auf Basis der *Odds Ratio* und der absoluten Risikodifferenz beobachtet werden. Allerdings konnte der statistisch signifikante Unterschied in der Studie ORAL STANDARD nicht auf Basis der durchgeführten Sensitivitätsanalysen erhärtet werden. Zudem bestätigte sich dieser Effekt nicht in der Studie ORAL STRATEGY, was insgesamt auch dazu führte, dass sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte. Betrachtet man darüber hinaus den Schwellenwert zur Einschätzung der klinischen Relevanz gemäß IQWiG für nicht schwerwiegende Symptome/Folgekomplikationen, so liegt das obere Konfidenzintervall in der Studie ORAL STANDARD über dem Schwellenwert von 0,90 und ist folglich nicht als klinisch relevant einzustufen. Gleichzeitig ergab sich ebenso in den weiteren Endpunkten zur Remission weder in den Einzelstudien noch in der jeweiligen Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt leitet sich auf Ebene der Gesamtpopulation für den Endpunkt „Remission“ **kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. keinen geringeren Nutzen** ab.

Krankheitsaktivität

Ein weiteres Therapieziel ist die adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität (niedrige Krankheitsaktivität) um eine Gelenkdestruktion und spätere irreversible körperliche Behinderung zu verhindern und dadurch eine möglichst normale Funktionalität und hohe Lebensqualität wieder herzustellen oder zu erhalten [Smolen 2016]. Diese wird insbesondere angestrebt, wenn eine Remission nicht mehr erreicht werden kann.

Hinsichtlich der Krankheitsaktivität ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Adalimumab+MTX für den DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 für die Meta-Analyse (RR = 0,79; 95 %-KI [0,65–0,95], p = 0,013). Auf Ebene der Einzelstudien konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden, sodass sich dieses signifikante Ergebnis durch die Zusammenfassung beider Studien ergab. Gemäß IQWiG wird die Krankheitsaktivität der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet, was mit einem geringeren Nutzen von Tofacitinib+MTX einhergehen würde. Allerdings konnte bezüglich der weiteren

Operationalisierungen zur Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11, CDAI ≤ 10 und DAS28-4(CRP) ≤ 3,2) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden und der festgestellte Unterschied im DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 nicht bestätigt werden. Folglich ergibt sich in der Gesamtbewertung des Endpunktes „niedrige Krankheitsaktivität" – unter Berücksichtigung aller Operationalisierungen, des nicht signifikanten Unterschiedes hinsichtlich des CDAI ≤ 10, welcher keine Erhebung eines Entzündungsparameters vorsieht und dadurch keine Abhängigkeit auf diese Laborparameter aufweist sowie des hohen Verzerrungspotenzials für den DAS28-4(ESR) in der Studie ORAL STANDARD – kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Für den Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität" liegt auf Ebene der Gesamtpopulation folglich **kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. keinen geringeren Nutzen** vor.

Ansprechen

Mittels der Bewertung der Response wird gemessen, inwieweit die Patienten auf ihre Behandlung ansprechen. Sie ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und ist daher für die Patienten direkt patientenrelevant.

Auch für die EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Adalimumab+MTX (RR = 0,78; 95 %-KI [0,65-0,95], p = 0,012) im Rahmen der Meta-Analyse, während auf Ebene der jeweiligen Einzelstudie kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX beobachtet werden konnte. Innerhalb der Meta-Analyse liegt die obere Grenze des Konfidenzintervalls über 0,90 – und damit über der seitens des IQWiG definierten klinischen Relevanzschwelle für relative Effektmaße.

In Bezug auf die ACR70-Response ergab sich in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch ausschließlich auf Basis der *Odds Ratio* und der absoluten Risikodifferenz (RR = 1,48 95 %-KI [1,00–2,21]; p = 0,051; OR = 1,65 95 %-KI [1,00–2,70], p = 0,049; RD = 8,12 % 95 %-KI [0,10 %–16,14 %], p = 0,047). In der Studie ORAL STRATEGY und in der Meta-Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aber auch dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX liegt bei Betrachtung der oberen Grenze des Konfidenzintervalls über der Relevanzschwelle von 0,90.

Demzufolge liegt für den Endpunkt „Response" auf Ebene der Gesamtpopulation **kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. keinen geringeren Nutzen** vor.

WLQ

Für den Endpunkt „WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte)“, welcher ausschließlich in der Studie ORAL STANDARD erhoben wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (RR = 1,87; 95 %-KI [1,08–3,25], p = 0,026). Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird jedoch seitens der Pfizer Pharma GmbH als hoch verzerrt eingestuft, welches zu Unsicherheiten bei der Interpretierbarkeit der Ergebnisse führen kann. Neben der Tatsache, dass der obere Rand des Konfidenzintervalls nicht die Relevanzschwelle von 0,90 unterschreitet (Kehrwert: [0,31-0,93]), sich ein Effekt in lediglich einer der vier Dimension zeigt und auf Basis der Mittelwertsdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zu beobachten ist (MD = -5,85 (95 %-KI [-13,30;1,60], p = 0,123), wird insgesamt **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen** abgeleitet.

Innerhalb der weiteren Wirksamkeitsparameter zur Morbidität zeigten sich sowohl in der Studie ORAL STANDARD sowie ORAL STRATEGY und in der Meta-Analyse auf Basis der Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten in beiden Studien und in der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX beobachtet werden.

Daraus ergibt sich insgesamt **kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. keinen geringeren Nutzen** hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Sicherheit

Gesamtraten

Unerwünschte Ereignisse werden im Rahmen der Therapie für die behandelnden Patienten als beeinträchtigend und gegebenenfalls als therapielimitierend empfunden. Dies kann zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und einer Erhöhung der Morbidität führen sowie eine verringerte Compliance zur Folge haben.

Mit Ausnahme des signifikanten Unterschiedes zugunsten von Adalimumab+MTX hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Studie ORAL STANDARD (RR = 1,78; 95 %-KI [1,03–3,06], p = 0,038), ergab sich für die Gesamtpopulation bei der aggregierten Auswertung der Sicherheitsendpunkte (SUE, UE und Therapieabbruch wegen UE) kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb

der Einzelstudien bzw. der Meta-Analyse. Dieses Ergebnis blieb auch in allen durchgeführten Subgruppenanalysen erhalten. Für Tofacitinib liegen durch die frühzeitigere FDA-Zulassung bereits Sicherheitsdaten von bis zu 8,5 Jahren vor, welche insgesamt ein stabiles Nebenwirkungsprofil aufweisen. Über den Zeitraum wurden keine neuartigen Sicherheitssignale im Vergleich zu vorherigen Tofacitinib-Berichten beobachtet, sodass die unerwünschten Ereignisse unter Tofacitinib antizipierbar sind [Cohen 2017]. Dies bestätigte sich zudem noch einmal in einer neueren Auswertung aus dem Jahr 2018. [Cohen 2018]

Auswertung nach SOC/PT

Bei disaggregierter Betrachtung der Sicherheitsendpunkte nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) ergaben sich nur sehr wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigten sich in einigen MedDRA Kategorien sowohl positive als auch negative Effekte für Tofacitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Für die Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der UE zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STRATEGY beobachtet werden. In der Studie ORAL STANDARD und auf Basis der Meta-Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die UE zeigte sich weiter für den *Preferred Term* „Gelenkschwellung“ ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX (RD: $p = 0,039$), welcher sich nicht anhand des relativen Risikos ($p = 0,104$) sowie der *Odds Ratio* ($p = 0,102$) bestätigte.

Ein weiterer Unterschied bei den UE zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für das PT „Hypertonie“. Während sich innerhalb der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX ergab, lagen für die Studie ORAL STRATEGY sowie die Meta-Analyse keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Da sich diese Effekte in der Meta-Analyse jedoch nicht bestätigten, werden sie hier für die Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt.

Hinsichtlich der SOC „Muskulatur, Skelett und Nervenerkrankungen“ ergaben sich in den einzelnen Studien keine Unterschiede hinsichtlich der Therapieabbrüche wegen UE, jedoch in der Meta-analyse ein statistisch signifikanter Vorteil für Tofacitinib (RR: $p = 0,038$).

Infektionsraten

Bei der Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse zeigte sich in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX (RR = 3,67, 95 %-KI [1,04–12,95], p-Wert = 0,044). Die Inzidenzrate lag bei 5,26, 95 %-KI% [2,40–9,98] pro 100 Patientenjahre unter Tofacitinib gegenüber 1,68, 95 %-KI [0,35–4,90] unter Adalimumab [European Medicines Agency (EMA) 2017].

Die Behandlung mit Tofacitinib führt zu einem progressivem Abfall der absoluten Lymphozytenzahl (ALC), die sich jedoch im Laufe einer Langzeitbehandlung stabilisiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen mit dem Schweregrad der Lymphopenie korreliert. Während die Inzidenzrate bei einer ALC zwischen 750 und 1000 Zellen/mm³ noch vergleichbar zu jener mit normaler Anzahl (≥ 1500 Zellen/mm³) war, stieg sie deutlich an, wenn die ALC unter 750 Zellen/mm³ fiel [European Medicines Agency (EMA) 2017]. Diese kritische Untergrenze wird bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten unterschritten. Unter Adalimumab wurde keine Verringerung der ALC beobachtet. Basierend auf diesem Ergebnis wurden Risikominderungsmaßnahmen entwickelt: eine Behandlung mit Tofacitinib soll in Patienten mit ALC < 750 Zellen/mm³ nicht eingeleitet werden und bei Erreichen dieser Untergrenze während der Behandlung soll die Therapie abgebrochen werden [Pfizer Pharma GmbH 2017].

Diese Risikominderungsmaßnahmen wurden in der ORAL STRATEGY entsprechend umgesetzt, in der ORAL STANDARD jedoch noch nicht. Das Monitoring der Patienten in der Studie ORAL STANDARD entspricht somit nicht dem aktuellen deutschen Versorgungskontext. Das Infektionsrisiko der Teilnehmer ist in den beiden Studien nicht vergleichbar. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse für den Endpunkt „schwerwiegende Infektionen“ ist daher nicht zulässig. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist für diesen Endpunkt nur die Studie ORAL STRATEGY zu berücksichtigen. Gegenüber Adalimumab zeigte sich in der ORAL STRATEGY kein signifikanter Unterschied (RR = 2,05, 95 %-KI [0,78–5,41], p-Wert = 0,146).

Schwerwiegende Infektionen sind eine bekannte Komplikation der immunmodulatorischen Therapie der RA. Die Inzidenzrate der ORAL STRATEGY, wie auch im gesamten klinischen Entwicklungsprogramm, inklusive mehrerer Langzeitstudien, ist vergleichbar zu den Inzidenzraten anderer bDMARD (siehe Abbildung 875), sowohl in klinischen Studien, als auch in Registerdaten [Cohen 2018, Cohen 2017, Kavanaugh 2016].

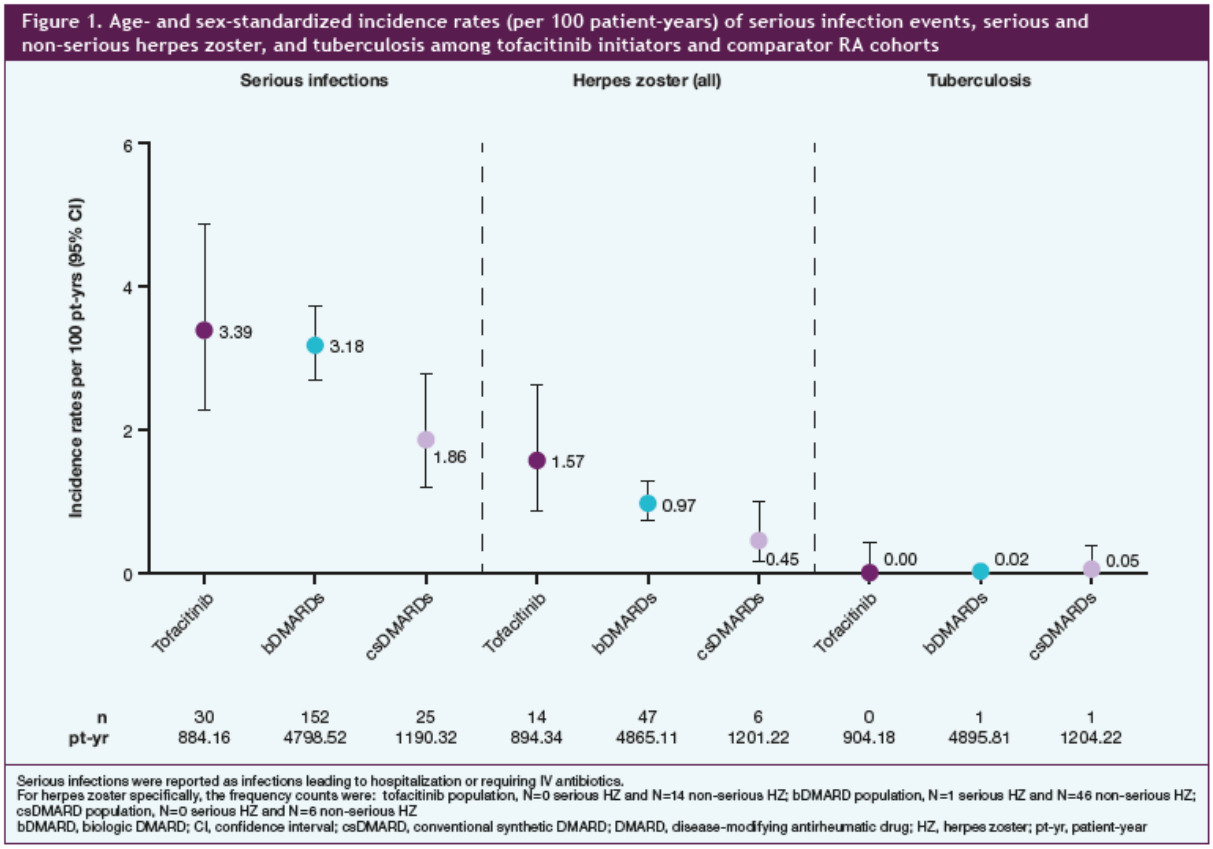


Abbildung 875: Alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenzrate der schwerwiegenden Infektionen für Tofacitinib, bDMARDs und csDMARDs [Kavanaugh 2016]

Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen unter Tofacitinib in den zwei Studien waren Cellulitis, Herpes Zoster, Pneumonien und Infektionen des Harntraktes – somit zeigten sich keine unerwarteten Häufungen gegenüber den bereits bestehenden Langzeitsicherheitsdaten [Cohen 2017]. Die auftretenden Infektionen sind also gut charakterisiert und können durch eine engmaschige Überwachung gut kontrolliert werden [Pfizer Pharma GmbH 2017].

Für die Sicherheit liegt auf Ebene der Gesamtpopulation daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. keinen geringeren Nutzen** vor.

Subgruppen

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich 28 Belege für eine Effektmodifikation bei 916 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden. Dies entspricht in etwa 3,1 % positiver Interaktionen basierend auf den durchgeführten Subgruppenanalysen.

Bei sechs dieser 28 Belege für eine Effektmodifikation (Anzahl geschwollener Gelenke – Alter; Psychisches Wohlbefinden – DAS28-4(ESR) (Studie ORAL STRATEGY und Meta-Analyse) und Geschlecht; WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen – DAS28-4(ESR); Soziale Funktion – DAS28-4(ESR)) ergab sich innerhalb der Subgruppenkategorien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Die Ergebnisse stimmen mit denen auf Hauptebene überein. Wie aus der zusammenfassenden Tabelle 4-217 ersichtlich wird, zeigt sich hinsichtlich der zweiundzwanzig restlichen Effektmodifikationen zum einen kein systematisches Auftreten über mehrere Endpunkte hinweg und zum anderen keine Konsistenz über alle Einzelstudien sowie die jeweilige Meta-Analyse. Auch die statistisch signifikanten Unterschiede treten sowohl für Tofacitinib+MTX als auch für Adalimumab+MTX auf.

Insgesamt werden daher die aufgetretenen Effektmodifikationen als zufällige Effekte eingestuft, welche folglich keinen Einfluss auf die Bewertung der Patientenpopulation der „bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“ haben.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Evidenz auf Basis der Gesamtpopulation ein vergleichbares Nutzen-/Risiko-Profil für die Behandlung mit Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX bei „bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“. Ein Zusatznutzen sowie auch ein geringerer Nutzen von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX ist somit nicht belegt.

Tabelle 4-233: Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für jede Einzelstudie sowie die Meta-Analyse auf Basis der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts gemäß IQWiG

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität				
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	19/174 (10,9)	33/176 (18,8)	0,58 [0,34–0,98], p = 0,043 0,53 [0,29–0,98], p = 0,042 -7,83% [-15,23%–-0,43%], p = 0,038	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	55/376 (14,6)	66/386 (17,1)	0,86 [0,62–1,19], p = 0,352 0,83 [0,56–1,23], p = 0,351 -2,47% [-7,65%–2,71%], p = 0,350	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,76 [0,58–1,01], p = 0,057 I^2 = 33 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
DAS28-4(ESR) **≤ 3,2 (Krankheitsaktivität)** ***nach 12 Monaten (NRI)***				
ORAL STANDARD	35/174 (20,1)	50/176 (28,4)	0,71 [0,49–1,03], p = 0,073 0,63 [0,39–1,04], p = 0,072 -8,29% [-17,23%–0,64%], p = 0,069	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	102/376 (27,1)	128/386 (33,2)	0,82 [0,66–1,02], p = 0,071 0,75 [0,55–1,02], p = 0,070 -6,03% [-12,53%–0,47%], p = 0,069	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,79 [0,65–0,95], p = 0,013 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Beleg für einen geringeren Nutzen Ausmaß: gering
Pooling Teilpopulation c)-Kombi und d)-Kombi			RR = 0,80 [0,66–0,98], p = 0,03 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Beleg für einen geringeren Nutzen Ausmaß: gering

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	54/193 (28,0)	53/197 (26,9)	1,04 [0,75–1,44], p = 0,812 1,06 [0,68–1,65], p = 0,812 1,08% [-7,78%–9,93%], p = 0,812	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	114/376 (30,3)	136/386 (35,2)	0,86 [0,70–1,06], p = 0,150 0,80 [0,59–1,08], p = 0,149 -4,91% [-11,57%–1,74%], p = 0,148	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,91 [0,77–1,08], p = 0,290 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
DAS28-4(CRP) **≤ 3,2** ***(Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)***				
ORAL STANDARD	88/193 (45,6)	86/197 (43,7)	1,04 [0,84–1,30], p = 0,700 1,08 [0,73–1,61], p = 0,700 1,94% [-7,93%–11,81%], p = 0,700	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	175/376 (46,5)	201/386 (52,1)	0,89 [0,77–1,03], p = 0,128 0,80 [0,60–1,07], p = 0,127 -5,53% [-12,62%–1,56%], p = 0,126	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,94 [0,83–1,06], p = 0,308 I^2 = 25 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten (NRI) – Gute Verbesserung				
ORAL STANDARD	35/174 (20,1)	50/176 (28,4)	0,71 [0,49–1,03], p = 0,073 0,63 [0,39–1,04], p = 0,072 -8,29% [-17,23%–0,64%], p = 0,069	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	100/376 (26,6)	126/386 (32,6)	0,81 [0,65–1,02], p = 0,069 0,75 [0,55–1,02], p = 0,068 -6,05% [-12,51%–0,42%], p = 0,067	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,78 [0,65–0,95], p = 0,012 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Pooling Teilpopulation c)-Kombi und d)-Kombi			RR = 0,80 [0,66–0,97], p = 0,03 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten (NRI) – Gute oder moderate Verbesserung				
ORAL STANDARD	120/174 (69,0)	117/176 (66,5)	1,04 [0,90–1,20], p = 0,619 1,12 [0,72–1,75], p = 0,619 2,49% [-7,30%–12,28%], p = 0,619	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	289/376 (76,9)	291/386 (75,4)	1,02 [0,94–1,10], p = 0,633 1,08 [0,78–1,51], p = 0,634 1,47% [-4,58%–7,53%], p = 0,633	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,96–1,10], p = 0,497 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten (NRI) – Gute Verbesserung				
ORAL STANDARD	85/192 (44,3)	82/197 (41,6)	1,06 [0,85–1,34], p = 0,598 1,11 [0,75–1,66], p = 0,598 2,65% [-7,19%–12,48%], p = 0,598	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	171/376 (45,5)	198/386 (51,3)	0,89 [0,77–1,03], p = 0,109 0,79 [0,60–1,05], p = 0,108 -5,82% [-12,90%–1,27%], p = 0,108	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,94 [0,83–1,06], p = 0,315 I^2 = 42 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten (NRI) – Gute oder moderate Verbesserung				
ORAL STANDARD	131/192 (68,2)	143/197 (72,6)	0,94 [0,83–1,07], p = 0,347 0,81 [0,52–1,25], p = 0,347 -4,36% [-13,42%–4,71%], p = 0,346	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	297/376 (79,0)	299/386 (77,5)	1,02 [0,95–1,10], p = 0,609 1,09 [0,78–1,54], p = 0,609 1,53% [-4,33%–7,39%], p = 0,609	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,99 [0,93–1,06], p = 0,855 I^2 = 14 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
ACR70 Response nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	48/193 (24,9)	33/197 (16,8)	1,48 [1,00–2,21], p = 0,051 1,65 [1,00–2,70], p = 0,049 8,12% [0,10%–16,14%], p = 0,047	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	109/376 (29,0)	100/386 (25,9)	1,12 [0,89–1,41], p = 0,341 1,17 [0,85–1,61], p = 0,341 3,08% [-3,25%–9,42%], p = 0,340	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,21 [0,99–1,48], p = 0,061 I^2 = 32 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
ACR50 Response nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	84/193 (43,5)	76/197 (38,6)	1,13 [0,89–1,43], p = 0,322 1,23 [0,82–1,84], p = 0,321 4,94% [-4,81%–14,70%], p = 0,320	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	179/376 (47,6)	177/386 (45,9)	1,04 [0,89–1,21], p = 0,628 1,07 [0,81–1,43], p = 0,628 1,75% [-5,33%–8,84%], p = 0,628	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,07 [0,94–1,21], p = 0,333 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	20/193 (10,4)	17/197 (8,6)	1,20 [0,65–2,22], p = 0,560 1,22 [0,62–2,41], p = 0,560 1,73% [-4,09%–7,55%], p = 0,559	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	49/376 (13,0)	47/386 (12,2)	1,07 [0,74–1,56], p = 0,722 1,08 [0,70–1,66], p = 0,722 0,86% [-3,86%–5,57%], p = 0,722	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,11 [0,80–1,52], p = 0,540 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	28/193 (14,5)	25/197 (12,7)	1,14 [0,69–1,89], p = 0,601 1,17 [0,65–2,09], p = 0,601 1,82% [-4,99%–8,62%], p = 0,601	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	61/376 (16,2)	62/386 (16,1)	1,01 [0,73–1,40], p = 0,952 1,01 [0,69–1,49], p = 0,952 0,16% [-5,06%–5,39%], p = 0,952	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,05 [0,80–1,38], p = 0,733 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	88/193 (45,6)	75/197 (38,1)	1,20 [0,95–1,52], p = 0,133 1,36 [0,91–2,04], p = 0,132 7,52% [-2,24%–17,29%], p = 0,131	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	187/376 (49,7)	204/386 (52,9)	0,94 [0,82–1,08], p = 0,390 0,88 [0,66–1,17], p = 0,390 -3,12% [-10,21%–3,98%], p = 0,389	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,90–1,14], p = 0,868 I^2 = 67 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	28/193 (14,5)	23/197 (11,7)	1,24 [0,74–2,08], p = 0,408 1,28 [0,71–2,32], p = 0,408 2,83% [-3,86%–9,53%], p = 0,407	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	70/376 (18,6)	65/386 (16,8)	1,11 [0,81–1,50], p = 0,521 1,13 [0,78–1,64], p = 0,521 1,78% [-3,65%–7,20%], p = 0,521	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,14 [0,88–1,49], p = 0,324 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	86/193 (44,6)	73/197 (37,1)	1,20 [0,95–1,53], p = 0,133 1,37 [0,91–2,05], p = 0,132 7,50% [-2,23%–17,23%], p = 0,131	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	188/376 (50,0)	202/368 (52,3)	0,96 [0,83–1,10], p = 0,520 0,91 [0,69–1,21], p = 0,520 -2,33% [-9,43%–4,77%], p = 0,520	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,91–1,15], p = 0,734 I^2 = 62 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	117/193 (60,6)	120/197 (60,9)	1,00 [0,85–1,17], p = 0,953 0,99 [0,66–1,48], p = 0,953 -0,29% [-9,98%–9,40%], p = 0,953	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	247/376 (65,7)	248/386 (64,3)	1,02 [0,92–1,13], p = 0,676 1,07 [0,79–1,43], p = 0,676 1,44% [-5,33%–8,22%], p = 0,676	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,93–1,11], p = 0,763 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	59,2±21,09 27,1±1,86	56,3±21,97 27,9±1,81	-1,47 [-6,26;3,31] p = 0,545	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	60,7±22,38 27,8±1,25	60,6±22,55 28,9±1,24	-1,65 [-5,05;1,74] p = 0,340	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			-1,60 [-4,44;1,25] p = 0,272 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	119/193 (61,7)	119/197 (60,4)	1,02 [0,87–1,20], p = 0,800 1,05 [0,70–1,58], p = 0,800 1,25% [-8,43%–10,93%], p = 0,800	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Hinweis für keinen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	249/376 (66,2)	244/386 (63,2)	1,05 [0,94–1,16], p = 0,385 1,14 [0,85–1,54], p = 0,385 3,01% [-3,77%–9,79%], p = 0,384	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Hinweis für keinen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,04 [0,95–1,13], p = 0,394 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Beleg für keinen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	60,0±21,42 27,0±1,92	57,1±22,26 30,3±1,87	-3,92 [-8,87;1,03] p = 0,120	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	61,7±22,02 28,3±1,25	60,2±23,53 28,9±1,24	-1,58 [-5,00;1,84] p = 0,366	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			-2,29 [-5,18;0,60] p = 0,121 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	136/191 (71,2)	147/197 (74,6)	0,95 [0,85–1,08], p = 0,450 0,84 [0,54–1,32], p = 0,449 -3,42% [-12,26%–5,43%], p = 0,449	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	293/376 (77,9)	303/386 (78,5)	0,99 [0,92–1,07], p = 0,848 0,97 [0,69–1,36], p = 0,848 -0,57% [-6,43%–5,29%], p = 0,848	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,98 [0,92–1,05], p = 0,540 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	59,9±16,85 18,6±16,28	58,6±16,02 20,4±17,03	-2,09 [-6,10;1,91] p = 0,306	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	60,7±17,95 17,2±15,47	60,3±19,59 17,5±16,56	-0,36 [-2,95;2,24] p = 0,787	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			-0,84 [-3,07;1,39] p = 0,461 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	54/193 (28,0)	60/197 (30,5)	0,92 [0,67–1,25], p = 0,591 0,89 [0,57–1,37], p = 0,591 -2,48% [-11,50%–6,55%], p = 0,590	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	134/376 (35,6)	147/386 (38,1)	0,94 [0,78–1,13], p = 0,485 0,90 [0,67–1,21], p = 0,484 -2,44% [-9,29%–4,40%], p = 0,484	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,93 [0,79–1,09], p = 0,379 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	35/193 (18,1)	44/197 (22,3)	0,81 [0,55–1,21], p = 0,304 0,77 [0,47–1,27], p = 0,303 -4,20% [-12,16%–3,76%], p = 0,301	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	83/193 (43,0)	77/197 (39,1)	1,10 [0,87–1,40], p = 0,432 1,18 [0,79–1,76], p = 0,432 3,92% [-5,84%–13,68%], p = 0,431	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	190/376 (50,5)	203/386 (52,6)	0,96 [0,84–1,10], p = 0,570 0,92 [0,69–1,22], p = 0,570 -2,06% [-9,15%–5,04%], p = 0,570	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,00 [0,89–1,13], p = 0,990 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	72/193 (37,3)	66/197 (33,5)	1,11 [0,85–1,46], p = 0,433 1,18 [0,78–1,79], p = 0,432 3,80% [-5,68%–13,29%], p = 0,432	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	97/193 (50,3)	103/197 (52,3)	0,96 [0,79–1,17], p = 0,689 0,92 [0,62–1,37], p = 0,689 -2,03% [-11,95%–7,89%], p = 0,689	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	223/376 (59,3)	219/386 (56,7)	1,05 [0,93–1,18], p = 0,472 1,11 [0,83–1,48], p = 0,472 2,57% [-4,43%–9,58%], p = 0,472	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,92–1,13], p = 0,728 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	113/193 (58,6)	121/197 (61,4)	0,95 [0,81–1,12], p = 0,563 0,89 [0,59–1,33], p = 0,563 -2,87% [-12,59%–6,85%], p = 0,563	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	241/376 (64,1)	247/386 (64,0)	1,00 [0,90–1,11], p = 0,976 1,00 [0,75–1,35], p = 0,976 0,11% [-6,71%–6,92%], p = 0,976	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,99 [0,90–1,08], p = 0,751 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	98/193 (50,8)	111/197 (56,4)	0,90 [0,75–1,08], p = 0,272 0,80 [0,54–1,19], p = 0,271 -5,57% [-15,45%–4,32%], p = 0,270	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	221/376 (58,8)	217/386 (56,2)	1,05 [0,93–1,18], p = 0,475 1,11 [0,83–1,48], p = 0,475 2,56% [-4,46%–9,58%], p = 0,475	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,00 [0,90–1,10], p = 0,948 I^2 = 42 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	86/193 (44,6)	96/197 (48,7)	0,91 [0,74–1,13], p = 0,410 0,85 [0,57–1,26], p = 0,409 -4,17% [-14,07%–5,72%], p = 0,409	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	197/376 (52,4)	187/386 (48,5)	1,08 [0,94–1,25], p = 0,276 1,17 [0,88–1,56], p = 0,276 3,95% [-3,15%–11,04%], p = 0,275	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,91–1,15], p = 0,684 I^2 = 40 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	19/71 (26,8)	11/70 (15,7)	1,70 [0,88–3,31], p = 0,117 1,96 [0,85–4,50], p = 0,113 11,05% [-2,32%–24,42%], p = 0,105	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WLQ – Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	30/66 (45,5)	31/64 (48,4)	0,94 [0,65–1,35], p = 0,733 0,89 [0,45–1,77], p = 0,733 -2,98% [-20,14%–14,17%], p = 0,733	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	14/70 (20,0)	22/67 (32,8)	0,61 [0,34–1,09], p = 0,094 0,51 [0,24–1,11], p = 0,091 -12,84% [-27,47%–1,80%], p = 0,086	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	27/69 (39,1)	14/67 (20,9)	1,87 [1,08–3,25], p = 0,026 Kehrwert: 0,53 [0,31;0,93] 2,43 [1,14–5,21], p = 0,022 18,23% [3,16%–33,31%], p = 0,018	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	23/66 (34,9)	28/66 (42,4)	0,82 [0,53–1,27], p = 0,374 0,73 [0,36–1,47], p = 0,372 -7,58% [-24,14%–8,99%], p = 0,370	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Indexscore				
ORAL STANDARD	9,7±5,35 6,4±5,14	9,9±5,04 6,6±5,23	-0,68 [-2,37;1,01] p = 0,430	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Zeitmanagement				
ORAL STANDARD	41,2±23,49 24,5±25,55	46,5±26,11 26,6±27,82	-2,01 [-11,64;7,63] p = 0,682	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WLQ – Körperliche Anforderungen				
ORAL STANDARD	49,5±22,98 54,8±33,25	44,3±21,23 48,7±33,89	4,76 [-5,96;15,47] p = 0,383	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen				
ORAL STANDARD	26,2±22,54 13,8±19,60	28,2±23,86 17,0±19,19	-5,85 [-13,30;1,60] p = 0,123	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen				
ORAL STANDARD	36,3±26,89 20,4±23,57	36,8±22,86 21,0±23,21	-1,96 [-10,15;6,22] p = 0,637	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Prozentuale Arbeitszeit verpasst aufgrund gesundheitlicher Probleme				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	18,5±29,52 4,6±13,41	10,2±20,14 7,0±19,97	-3,91 [-9,27;1,46] p = 0,153	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	18,5±29,52 4,6±13,41	10,2±20,14 7,0±19,97	-3,91 [-9,27;1,46] p = 0,153	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	56,2±25,55 25,6±23,03	53,5±27,53 25,6±24,40	-1,44 [-7,87;5,00] p = 0,661	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der gesamten Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	59,3±27,44 28,1±25,21	57,0±27,94 28,8±27,68	-2,85 [-10,17;4,48] p = 0,446	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	6,4±2,24 3,7±2,55	6,3±2,27 3,7±2,50	-0,06 [-0,43;0,30] p = 0,730	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von anderen Gründen				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	3,9±14,25 3,9±9,20	3,8±7,69 3,8±8,48	0,06 [-3,14;3,25] p = 0,972	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Arthritis				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	7,5±17,41 2,5±9,34	3,9±8,36 2,7±8,39	-0,48 [-2,64;1,68] p = 0,664	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WPAI – Beeinflussung der Produktivität durch die rheumatoide Arthritis				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	5,6±2,56 2,6±2,30	5,3±2,75 2,6±2,44	-0,14 [-0,79;0,50] p = 0,661	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	27,9±19,90 35,6±15,91	29,2±17,17 35,2±20,22	0,54 [-4,28;5,37] p = 0,825	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	67/191 (35,1)	80/196 (40,8)	0,86 [0,67–1,11], p = 0,247 0,78 [0,52–1,18], p = 0,245 -5,74% [-15,39%–3,91%], p = 0,244	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
MOS-Schlafscore nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	42,0±20,66 34,8±18,72	41,0±19,72 35,8±20,25	-1,45 [-4,58;1,69] p = 0,366	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
EQ-5D VAS nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	48,1±21,13 72,6±18,54	45,8±22,73 71,7±20,32	0,73 [-2,21;3,67] p = 0,630	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	99/193 (51,3)	102/197 (51,8)	0,99 [0,82–1,20], p = 0,924 0,98 [0,66–1,46], p = 0,924 -0,48% [-10,40%–9,44%], p = 0,924	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	223/376 (59,3)	215/386 (55,7)	1,06 [0,94–1,20], p = 0,314 1,16 [0,87–1,55], p = 0,314 3,61% [-3,41%–10,62%], p = 0,313	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,04 [0,94–1,15], p = 0,447 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	66/193 (34,2)	68/197 (34,5)	0,99 [0,75–1,30], p = 0,947 0,99 [0,65–1,50], p = 0,947 -0,32% [-9,75%–9,11%], p = 0,947	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	169/376 (45,0)	154/386 (39,9)	1,13 [0,95–1,33], p = 0,159 1,23 [0,92–1,64], p = 0,159 5,05% [-1,96%–12,06%], p = 0,158	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,08 [0,94–1,25], p = 0,261 I^2 = 0%	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
***SF-36* – Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)**				
ORAL STANDARD	88/193 (45,6)	89/197 (45,2)	1,01 [0,81–1,25], p = 0,934 1,02 [0,68–1,52], p = 0,934 0,42% [-9,46%–10,30%], p = 0,940	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	198/376 (52,7)	197/386 (51,0)	1,03 [0,90–1,18], p = 0,654 1,07 [0,80–1,42], p = 0,654 1,62% [-5,47%–8,72%], p = 0,654	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,91–1,15], p = 0,679 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	91/193 (47,2)	99/197 (50,3)	0,94 [0,77–1,15], p = 0,540 0,88 [0,59–1,31], p = 0,540 -3,10% [-13,02%–6,81%], p = 0,540	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	205/376 (54,5)	198/386 (51,3)	1,06 [0,93–1,22], p = 0,373 1,14 [0,86–1,51], p = 0,373 3,23% [-3,86%–10,31%], p = 0,372	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,91–1,14], p = 0,713 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	91/193 (47,2)	103/197 (52,3)	0,90 [0,74–1,10], p = 0,312 0,81 [0,55–1,21], p = 0,311 -5,13% [-15,05%–4,78%], p = 0,310	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	222/376 (59,0)	215/386 (55,7)	1,06 [0,94–1,20], p = 0,351 1,15 [0,86–1,53], p = 0,351 3,34% [-3,68%–10,36%], p = 0,351	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,91–1,12], p = 0,872 I^2 = 45 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	77/193 (39,9)	78/197 (39,6)	1,01 [0,79–1,29], p = 0,951 1,01 [0,68–1,52], p = 0,951 0,30% [-9,41%–10,02%], p = 0,951	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	173/376 (46,0)	151/386 (39,1)	1,18 [1,00–1,39], p = 0,055 1,33 [0,99–1,77], p = 0,055 6,89% [-0,11%–13,90%], p = 0,054	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,12 [0,98–1,28], p = 0,109 I^2 = 5 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	79/193 (40,9)	80/197 (40,6)	1,01 [0,79–1,28], p = 0,948 1,01 [0,68–1,52], p = 0,948 0,32% [-9,43%–10,08%], p = 0,948	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	189/376 (50,3)	179/386 (46,4)	1,08 [0,94–1,26], p = 0,283 1,17 [0,88–1,55], p = 0,282 3,89% [-3,20%–10,98%], p = 0,282	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,06 [0,94–1,20], p = 0,359 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	72/193 (37,3)	70/197 (35,5)	1,05 [0,81–1,36], p = 0,716 1,08 [0,71–1,63], p = 0,716 1,77% [-7,78%–11,32%], p = 0,716	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	166/376 (44,2)	169/386 (43,8)	1,01 [0,86–1,18], p = 0,919 1,01 [0,76–1,35], p = 0,919 0,37% [-6,68%–7,42%], p = 0,919	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,89–1,17], p = 0,771 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	75/193 (38,9)	77/197 (39,1)	0,99 [0,78–1,27], p = 0,964 0,99 [0,66–1,49], p = 0,964 -0,23% [-9,91%–9,45%], p = 0,964	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	177/376 (47,1)	173/386 (44,8)	1,05 [0,90–1,23], p = 0,532 1,10 [0,82–1,46], p = 0,532 2,26% [-4,82%–9,33%], p = 0,532	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,03 [0,91–1,18], p = 0,627 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
SF-36 – Soziale Funktion ≥ 5 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	93/193 (48,2)	98/197 (49,8)	0,97 [0,79–1,19], p = 0,758 0,94 [0,63–1,40], p = 0,758 -1,56% [-11,48%–8,36%], p = 0,758	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	217/376 (57,7)	207/386 (53,6)	1,08 [0,95–1,22], p = 0,257 1,18 [0,89–1,57], p = 0,257 4,09% [-2,96%–11,13%], p = 0,256	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,04 [0,94–1,16], p = 0,459 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore				
ORAL STANDARD	33,1±7,74 41,4±8,87	32,7±26,80 40,7±8,85	0,69 [-0,83;2,22] p = 0,373	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	31,7±6,90 41,0±8,40	31,7±7,41 40,5±9,10	0,77 [-0,37;1,90] p = 0,185	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,74 [-0,20; 1,68] p = 0,123 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Psychischer Komponentenscore				
ORAL STANDARD	39,8±11,69 44,9±10,12	40,6±11,69 44,4±10,70	0,73 [-1,14;2,60] p = 0,442	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	38,8±11,11 45,0±10,35	39,8±11,34 45,5±10,86	0,41 [-0,96;1,79] p = 0,554	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,52 [-0,62;1,66] p = 0,373 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Vitalität				
ORAL STANDARD	40,6±9,24 47,5±9,03	39,9±9,57 46,2±9,67	0,51 [-1,21;2,23] p = 0,561	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	39,7±9,26 48,1±9,54	41,0±8,82 48,9±9,59	0,16 [-1,09;1,41] p = 0,803	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,27 [-0,77;1,32] p = 0,608 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Funktion				
ORAL STANDARD	32,1±9,53 40,2±10,32	31,7±8,94 39,2±10,66	1,17 [-0,62;2,96] p = 0,201	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	30,2±9,01 30,0±9,49	38,9±10,38 38,6±11,41	0,60 [-0,77;1,97] p = 0,389	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,80 [-0,33;1,92] p = 0,164 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Schmerzen				
ORAL STANDARD	33,5±7,56 43,4±9,52	33,1±7,26 42,7±9,69	0,69 [-1,14;2,53] p = 0,458	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	32,1±6,95 43,5±8,61	32,2±7,50 42,7±9,28	1,04 [-0,22;2,31] p = 0,107	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,94 [-0,14;2,01] p = 0,087 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Allgemeine Gesundheit				
ORAL STANDARD	35,3±8,90 41,0±9,87	35,2±7,99 40,4±9,18	0,43 [-1,09;1,95] p = 0,581	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	34,0±7,62 40,9±8,82	34,8±8,71 40,9±9,51	0,55 [-0,62;1,72] p = 0,359	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,51 [-0,46;1,47] p = 0,302 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion				
ORAL STANDARD	33,9±9,09 41,1±9,40	34,8±8,73 41,0±9,27	0,39 [-1,34;2,12] p = 0,656	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	32,9±8,76 41,2±9,26	33,0±8,74 41,0±9,39	0,65 [-0,59;1,88] p = 0,306	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,57 [-0,47;1,60] p = 0,286 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion				
ORAL STANDARD	34,1±12,52 40,1±11,49	35,6±12,10 39,8±11,62	0,79 [-1,43;3,01] p = 0,485	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	32,5±12,45 39,5±11,13	32,7±12,53 39,6±11,66	0,31 [-1,25;1,86] p = 0,700	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,45 [-0,86;1,77] p = 0,497 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – *Psychisches Wohlbefinden*				
ORAL STANDARD	39,0±11,42 44,8±10,03	39,7±11,25 44,2±10,9	0,61 [-1,23;2,45] p = 0,517	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	38,2±11,15 45,0±10,82	39,0±11,00 45,2±10,94	0,66 [-0,73;2,05] p = 0,354	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,64 [-0,51;1,79] p = 0,273 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Soziale Funktion				
ORAL STANDARD	36,3±10,79 43,0±10,47	36,2±11,56 42,9±10,92	0,50 [-1,41;2,41] p = 0,610	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	34,8±10,09 43,1±9,98	35,4±10,81 42,8±10,42	0,93 [-0,47;2,32] p = 0,192	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,79 [-0,37;1,95] p = 0,184 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit				
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	148/201 (73,6)	146/201 (72,6)	1,01 [0,90–1,14], p = 0,822 1,05 [0,68–1,64], p = 0,822 1,00% [-7,67%–9,66%], p = 0,822	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	231/376 (61,4)	253/386 (65,5)	0,94 [0,84–1,04], p = 0,240 0,84 [0,62–1,13], p = 0,239 -4,11% [-10,94%–2,72%], p = 0,239	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,97 [0,89–1,05], p = 0,394 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	21/201 (10,4)	23/201 (11,4)	0,91 [0,52–1,60], p = 0,749 0,90 [0,48–1,69], p = 0,749 -1,00% [-7,10%–5,11%], p = 0,749	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	18/376 (4,8)	34/386 (8,8)	0,54 [0,31–0,95], p = 0,031 0,52 [0,29–0,94], p = 0,030 -4,02% [-7,58%–-0,46%], p = 0,027	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,69 [0,47–1,02], p = 0,066 I^2 = 40 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	11/201 (5,5)	3/201 (1,5)	3,67 [1,04–12,95], p = 0,044 Kehrwert: 0,27 [0,08–0,96] 3,82 [1,05–13,91], p = 0,042 3,98% [0,42%–7,54%], p = 0,029	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: gering
ORAL STRATEGY	12/376 (3,2)	6/386 (1,6)	2,05 [0,78–5,41], p = 0,146 2,09 [0,78–5,62], p = 0,145 1,64% [-0,53%–3,80%], p = 0,138	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 2,60 [1,21–5,57], p = 0,014 I^2 = 0 %	Aufgrund der unterschiedlichen Ausschluss- bzw. Abbruchkriterien bei Lymphopenie sind die Patienten in beiden Studien einem unterschiedlichen Risiko für schwerwiegende Infektionen ausgesetzt. Die diesbezüglichen Vorgaben der Fachinformation sind nur in der Studie ORAL STRATEGY adäquat umgesetzt. Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunkts ist daher nicht methodisch sinnvoll, weshalb für die Ableitung des Zusatznutzens nur die Studie ORAL STRATEGY zu berücksichtigen ist.

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch geführt haben: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	4/201 (2,0)	0,11 [0,01–2,05], p = 0,140 0,11 [0,01–2,04], p = 0,138 -1,98% [-4,13%–0,17%], p = 0,071	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	4/386 (1,0)	0,11 [0,01–2,11], p = 0,145 0,11 [0,01–2,10], p = 0,144 -1,03% [-2,16%–0,10%], p = 0,074	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,11 [0,01–0,89], p = 0,038 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach PT – Gelenkschwellung bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	5/201 (2,5)	0,09 [0,01–1,63], p = 0,104 0,09 [0,00–1,61], p = 0,102 -2,48% [-4,82%–-0,13%], p = 0,039	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			nicht durchführbar	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach PT – Hypertonie bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	10/201 (5,0)	2/201 (1,0)	5,00 [1,11–22,53], p = 0,036 Kehrwert: 0,20 [0,04–0,90] 5,21 [1,13–24,08], p = 0,035 3,98% [0,68%–7,28%], p = 0,018	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	11/376 (2,9)	9/386 (2,3)	1,25 [0,53–2,99], p = 0,609 1,26 [0,52–3,08], p = 0,609 0,59% [-1,68%–2,87%], p = 0,609	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,94 [0,94–4,00], p = 0,072 I^2 = 60 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	79/201 (39,3)	72/201 (35,8)	1,10 [0,85–1,41], p = 0,471 1,16 [0,77–1,74], p = 0,471 3,48% [-5,98%–12,94%], p = 0,471	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	123/376 (32,7)	128/386 (33,2)	0,99 [0,81–1,21], p = 0,895 0,98 [0,72–1,33], p = 0,895 -0,45% [-7,12%–6,23%], p = 0,895	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,03 [0,88–1,20], p = 0,744 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Gastrointestinale Erkrankungen bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	40/201 (19,9)	38/201 (18,9)	1,05 [0,71–1,57], p = 0,801 1,07 [0,65–1,75], p = 0,801 1,00% [-6,74%–8,73%], p = 0,801	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	65/376 (17,3)	54/386 (14,0)	1,24 [0,89–1,72], p = 0,211 1,28 [0,87–1,90], p = 0,211 3,30% [-1,86%–8,45%], p = 0,210	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,16 [0,90–1,50], p = 0,255 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Untersuchungen bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	29/201 (14,4)	19/201 (9,5)	1,53 [0,89–2,63], p = 0,128 1,62 [0,87–2,99], p = 0,127 4,98% [-1,35%–11,30%], p = 0,123	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	57/376 (15,2)	53/386 (13,7)	1,10 [0,78–1,56], p = 0,575 1,12 [0,75–1,68], p = 0,575 1,43% [-3,56%–6,42%], p = 0,575	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,91–1,63], p = 0,187 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	28/201 (13,9)	35/201 (17,4)	0,80 [0,51–1,26], p = 0,338 0,77 [0,45–1,32], p = 0,338 -3,48% [-10,58%–3,62%], p = 0,336	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	35/376 (9,3)	47/386 (12,2)	0,76 [0,51–1,16], p = 0,203 0,74 [0,47–1,18], p = 0,203 -2,87% [-7,26%–1,52%], p = 0,200	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,78 [0,57–1,06], p = 0,112 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	23/201 (11,4)	19/201 (9,5)	1,21 [0,68–2,15], p = 0,515 1,24 [0,65–2,35], p = 0,515 1,99% [-3,99%–7,97%], p = 0,514	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	28/376 (7,4)	24/386 (6,2)	1,20 [0,71–2,03], p = 0,502 1,21 [0,69–2,13], p = 0,502 1,23% [-2,35%–4,81%], p = 0,501	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,20 [0,82–1,77], p = 0,350 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	21/201 (10,4)	24/201 (11,9)	0,88 [0,50–1,52], p = 0,635 0,86 [0,46–1,60], p = 0,635 -1,49% [-7,66%–4,67%], p = 0,635	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	26/376 (6,9)	31/386 (8,0)	0,86 [0,52–1,42], p = 0,559 0,85 [0,49–1,46], p = 0,559 -1,12% [-4,85%–2,62%], p = 0,558	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,87 [0,60–1,26], p = 0,452 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	9/201 (4,5)	2/201 (1,0)	4,50 [0,98–20,57], p = 0,052 4,66 [0,99–21,86], p = 0,051 3,48% [0,31%–6,65%], p = 0,031	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	5/376 (1,3)	7/386 (1,8)	0,73 [0,23–2,29], p = 0,593 0,73 [0,23–2,32], p = 0,593 -0,48% [-2,25%–1,28%], p = 0,591	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,58 [0,69–3,63], p = 0,283 I^2 = 72 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	80/201 (39,8)	73/201 (36,3)	1,10 [0,85–1,41], p = 0,473 1,16 [0,77–1,73], p = 0,472 3,48% [-6,00%–12,97%], p = 0,472	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	125/376 (33,2)	128/386 (33,2)	1,00 [0,82–1,23], p = 0,980 1,00 [0,74–1,36], p = 0,980 0,08% [-6,60%–6,77%], p = 0,980	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,04 [0,89–1,21], p = 0,652 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	6/201 (3,0)	5/201 (2,5)	1,20 [0,37–3,87], p = 0,760 1,21 [0,36–4,02], p = 0,760 0,50% [-2,69%–3,69%], p = 0,760	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	8/376 (2,1)	6/386 (1,6)	1,37 [0,48–3,91], p = 0,558 1,38 [0,47–4,01], p = 0,557 0,57% [-1,34%–2,48%], p = 0,557	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,29 [0,59–2,82], p = 0,521 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	0/201 (0,0)	1,00 [0,02–50,15], p = 1,000[a] 1,00 [0,02–50,64], p = 1,000[a] 0,00% [-0,97%–0,97%], p = 1,000[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	2/376 (0,5)	0/386 (0,0)	5,13 [0,25–106,56], p = 0,291[a] 5,16 [0,25–107,84], p = 0,290[a] 0,53% [-0,36%–1,43%], p = 0,242[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 3,05 [0,32–29,13], p = 0,332 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	2/201 (1,0)	0,20 [0,01–4,14], p = 0,298[a] 0,20 [0,01–4,15], p = 0,297[a] -0,99% [-2,66%–0,68%], p = 0,246[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	1/386 (0,3)	0,34 [0,01–8,37], p = 0,511[a] 0,34 [0,01–8,40], p = 0,511[a] -0,25% [-0,97%–0,46%], p = 0,488[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,25 [0,03–2,25], p = 0,218 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	0/201 (0,0)	1,00 [0,02–50,15], p = 1,000[a] 1,00 [0,02–50,64], p = 1,000[a] 0,00% [-0,97%–0,97%], p = 1,000[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	0/386 (0,0)	1,03 [0,02–51,60], p = 0,990[a] 1,03 [0,02–51,87], p = 0,990[a] 0,00% [-0,51%–0,52%], p = 0,990[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,06–16,15], p = 0,993 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs) bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	2/201 (1,0)	2/201 (1,0)	1,00 [0,14–7,03], p = 1,000 1,00 [0,14–7,17], p = 1,000 0,00% [-1,94%–1,94%], p = 1,000	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	1/376 (0,3)	2/386 (0,5)	0,51 [0,05–5,64], p = 0,585 0,51 [0,05–5,67], p = 0,585 -0,25% [-1,14%–0,63%], p = 0,577	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,76 [0,17–3,38], p = 0,716 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	6/201 (3,0)	3/201 (1,5)	2,00 [0,51–7,89], p = 0,322 2,03 [0,50–8,23], p = 0,321 1,49% [-1,40%–4,38%], p = 0,311	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	37/376 (9,8)	39/386 (10,1)	0,97 [0,64–1,49], p = 0,904 0,97 [0,60–1,56], p = 0,904 -0,26% [-4,52%–3,99%], p = 0,904	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,05 [0,70–1,57], p = 0,820 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	1/201 (0,5)	1/201 (0,5)	1,00 [0,06–15,88], p = 1,000 1,00 [0,06–16,10], p = 1,000 0,00% [-1,38%–1,38%], p = 1,000	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	0/386 (0,0)	1,03 [0,02–51,60], p = 0,990[a] 1,03 [0,02–51,87], p = 0,990[a] 0,00% [-0,51%–0,52%], p = 0,990[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,01 [0,11–9,66], p = 0,994 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	1/201 (0,5)	0/201 (0,0)	3,00 [0,12–73,21], p = 0,500[a] 3,01 [0,12–74,45], p = 0,500[a] 0,50% [-0,87%–1,86%], p = 0,478[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/376 (0,0)	3/386 (0,8)	0,15 [0,01–2,83], p = 0,204[a] 0,15 [0,01–2,83], p = 0,203[a] -0,77% [-1,78%–0,24%], p = 0,135[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,51 [0,09–2,78], p = 0,435 I^2 = 46 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/201 (0,0)	0/201 (0,0)	1,00 [0,02–50,15], p = 1,000[a] 1,00 [0,02–50,64], p = 1,000[a] 0,00% [-0,97%–0,97%], p = 1,000[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	6/376 (1,6)	1/386 (0,3)	6,16 [0,75–50,92], p = 0,092 6,24 [0,75–52,11], p = 0,091 1,34% [-0,03%–2,70%], p = 0,055	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 4,42 [0,75–25,94], p = 0,099 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	2/201 (1,0)	0/201 (0,0)	5,00 [0,24–103,50], p = 0,298[a] 5,05 [0,24–105,86], p = 0,297[a] 0,99% [-0,68%–2,66%], p = 0,246[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	10/376 (2,7)	7/386 (1,8)	1,47 [0,56–3,81], p = 0,432 1,48 [0,56–3,93], p = 0,432 0,85% [-1,26%–2,95%], p = 0,430	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,71 [0,70–4,18], p = 0,244 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	32/201 (15,9)	18/201 (9,0)	1,78 [1,03–3,06], p = 0,038 Kehrwert: 0,56 [0,33;0,97] 1,93 [1,04–3,56], p = 0,037 6,97% [0,55%–13,38%], p = 0,033	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Hinweis für einen höheren Schaden Ausmaß: gering
ORAL STRATEGY	27/376 (7,2)	24/386 (6,2)	1,15 [0,68–1,96], p = 0,595 1,17 [0,66–2,06], p = 0,595 0,96% [-2,59%–4,51%], p = 0,595	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,42 [0,98–2,08], p = 0,067 I^2 = 19 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten				
ORAL STANDARD	24/201 (11,9)	22/201 (11,0)	1,09 [0,63–1,88], p = 0,754 1,10 [0,60–2,04], p = 0,754 1,00% [-5,23%–7,22%], p = 0,754	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	26/376 (6,9)	37/386 (9,6)	0,72 [0,45–1,17], p = 0,183 0,70 [0,42–1,18], p = 0,183 -2,67% [-6,57%–1,23%], p = 0,179	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,86 [0,60–1,23], p = 0,411 I^2 = 20 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, CRP = C-reaktives Protein, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, EQ-5D = Lebensqualitätsinstrument entwickelt von der *European Quality of Life (EuroQoL) Group*, FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I^2 = Heterogenität, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, NRI = *Nonresponder Imputation*, OR = *Odds Ratio*, PatGA = *Patient Global Assessment*, PhysGA = *Physician Global Assessment*, PT = *Preferred Term*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SDAI = *Simplified Disease Activity Index*, SF-36 = *Short Form-36*, SOC = *System Organ Class*, VAS = *Visual Analogue Scale*, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

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

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

Tabelle 4-234: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	Kein Zusatznutzen belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht relevant

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt wurden.

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

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

Bei den in diesem Dossier dargestellten Ergebnissen der eingeschlossenen randomisierten klinischen Studie handelt es sich um valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht relevant, da keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten in diesem Dossier dargestellt werden.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

RCT

Studie ORAL STANDARD:

Studienbericht:

Pfizer. Complete Study Report of Phase 3 Randomized, Double-Blind, Active Comparator, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of CP-690,550 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate. Study A3921064 (ORAL STANDARD). Version: 2014 October 07. 2014. [Pfizer 2014]

Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung:

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zu demographischen Parametern für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017k]

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, BOCF1, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation (Responderanalysen) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017j]

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, BOCF1, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation (stetige Auswertung) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017h]

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, BOCF1, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): SF-36 nach 12 Monaten – Körperlicher und psychischer Komponentenscore ≥ 5. 2017. [Pfizer 2017g]

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zu Nebenwirkungen (Imputation: OBS) für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) bis 12 Monate. 2018. [Pfizer 2018b]

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zu Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): Unerwünschte Ereignisse nach SMQ bis 12 Monate. 2018. [Pfizer 2018c]

Pfizer. Meta-Analysen unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation (Responderanalysen) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017n]

Pfizer. Meta-Analysen unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: OBS und LOCF) für die Gesamtpopulation (stetige Auswertung) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017d]

Pfizer. Meta-Analysen unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für das Pooling der Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi (Responderanalysen) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017m]

Pfizer. Meta-Analysen unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: OBS) für das Pooling der Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi (stetige Auswertung) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017e]

Studienregistereinträge:

Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00853385. A Phase 3 Study Comparing 2 Doses Of CP-690,550 And The Active Comparator, Humira (Adalimumab) Vs. Placebo For Treatment Of Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853385 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013. [Pfizer 2013]

Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2008-008338-35. Phase 3 Randomized, Double-Blind, Active Comparator, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of Cp 690,550 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-008338-35/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000. [Pfizer Inc 0000d]

Pfizer Inc. ICTRP: 2008-008338-35. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE COMPARATOR, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE [online]. Stand: 10.07.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008338-35-CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 2015. [Pfizer Inc 2015]

Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2008-008338-35. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE COMPARATOR, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000. [Pfizer Inc 0000c]

Publikationen:

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

Strand, V., Van Vollenhoven, R. F., Lee, E. B., Fleischmann, R., Zwillich, S. H. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England) 2016; 55(6): 1031-1041. [Strand 2016]

van Vollenhoven, R. F., Fleischmann, R., Cohen, S., Lee, E. B., García Meijide, J. A. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. The New England journal of medicine 2012; 367(6): 508-19. [van Vollenhoven 2012]

RCT

Studie ORAL STRATEGY:

Studienbericht:

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

Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung:

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zu demographischen Parametern für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017f]

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation (Responderanalysen) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017b]

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation (stetige Auswertung) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017l]

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): SF-36 nach 12 Monaten – Körperlicher und psychischer Komponentenscore ≥ 5. 2017. [Pfizer 2017o]

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation (stetige Auswertung) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): EQ-5D VAS nach 12 Monaten. 2018. [Pfizer 2018f]

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zu Nebenwirkungen (Imputation: OBS) für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) bis 12 Monate. 2018. [Pfizer 2018d]

Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zu Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): Unerwünschte Ereignisse nach SMQ bis 12 Monate. 2018. [Pfizer 2018e]

Pfizer. Meta-Analysen unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation (Responderanalysen) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017n]

Pfizer. Meta-Analysen unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: OBS und LOCF) für die Gesamtpopulation (stetige Auswertung) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017d]

Pfizer. Meta-Analysen unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für das Pooling der Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi (Responderanalysen) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017m]

Pfizer. Meta-Analysen unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: OBS) für das Pooling der Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi (stetige Auswertung) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017. [Pfizer 2017e]

Studienregistereinträge:

Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02187055. An Efficacy And Safety Study Evaluating Tofacitinib With And Without Methotrexate Compared To Adalimumab With Methotrexate (ORAL STRATEGY) [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187055 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017. [Pfizer 2017i]

Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-000358-13. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000358-13/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000. [Pfizer Inc 0000b]

Pfizer. ICTRP: NCT02187055. 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]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187055 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017. [Pfizer 2017a]

Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2014-000358-13. 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]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000. [Pfizer Inc 0000a]

Publikationen:

Fleischmann, R., Mysler, E., Hall, S., Kivitz, A. J., Moots, R. J. 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. [Fleischmann 2017]

4.7 Referenzliste

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

1. AbbVie Ltd. Fachinformation: Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen [online]. Stand: 09.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 21.12.2017]. 2017.

2. Albrecht, K., Richter, A., Meissner, Y., Huscher, D., Baganz, L. et al. Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? Zeitschrift für Rheumatologie 2017; 76(5): 434-442.

3. Aletaha, D., Landewe, R., Karonitsch, T., Bathon, J., Boers, M. et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. Arthritis Rheum 2008; 59(10): 1371-7.

4. Aletaha, D., Nell, V. P., Stamm, T., Uffmann, M., Pflugbeil, S. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. Arthritis Res Ther 2005a; 7(4): R796-806.

5. Aletaha, D., Smolen, J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005b; 23(5 Suppl 39): S100-8.

6. Bruce, B., Fries, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. Health Qual Life Outcomes 2003; 1: 20.

7. Calabrese, L., Abud-Mendoza, C., Lindsey, S., Lee, S., Takiya, L. et al. Evaluation of live zoster vaccine in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib with or without methotrexate, and adalimumab with methotrexate: results from a phase 3B/4 randomized trial [online]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/072/CN-01420072/frame.html. 2017.

8. Cappuccio, F. P., D'Elia, L., Strazzullo, P., Miller, M. A. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Sleep 2010; 33(5): 585-92.

9. Cella, D., Yount, S., Sorensen, M., Chartash, E., Sengupta, N. et al. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology 2005; 32(5): 811-9.

10. Cohen, S., Curtis, J. R., DeMasi, R., Chen, Y., Fan, H. et al. Worldwide, 3-Year, Post-Marketing Surveillance Experience with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. Rheumatol Ther 2018.

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

12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products 4 other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis - Draft. 2015.

13. Cook, N., Nash, P., Hall, S., Thirunavukkarasu, K., Witcombe, D. et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: post-hoc analyses of efficacy and safety of monotherapy vs combination therapy in a phase 3 rheumatoid arthritis (RA) population [online]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/209/CN-01361209/frame.html. 2015.

14. Cuomo, G., Molinaro, G., La Montagna, G., Migliaresi, S., Valentini, G. [A comparison between the Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Disease Activity Score (DAS28) as measure of response to treatment in patients undergoing different therapeutic regimens]. Reumatismo 2006; 58(1): 22-5.

15. Detert, J., Dziurla, R., Hoff, P., Gaber, T., Klaus, P. et al. Effects of treatment with etanercept versus methotrexate on sleep quality, fatigue and selected immune parameters in patients with active rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2016; 34(5): 848-856.

16. Dikranian, A., Gonzalez-Gay, M. A., Wellborne, F., Alvaro-Gracia, J. M., Takiya, L. et al. The efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by baseline body mass index. Arthritis and Rheumatology 2017; 69.

17. Egsmose, E. L., Madsen, O. R. Interplay between patient global assessment, pain, and fatigue and influence of other clinical disease activity measures in patients with active rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology 2015; 34(7): 1187-1194.

18. European Medicines Agency (EMA). XELJANZ - Assessment Report - EMA/CHMP/853224/2016 [online]. Stand: 26.01.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004214/WC500224913.pdf [Zugriff: 27.03.2018]. 2017.

19. European Medicines Agency (EMEA). Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95) [online]. Stand: 09.1993. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf [Zugriff: 26.02.2018]. 1994.

20. Fleischmann, R., Mysler, E., Hall, S., Kivitz, A. J., Moots, R. J. 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.

21. Fransen, J., van Riel, P. L. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(5 Suppl 39): S93-9.

22. Fries, J. F., Spitz, P., Kraines, R. G., Holman, H. R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980; 23(2): 137-45.

23. Fries, J. F., Spitz, P. W., Young, D. Y. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. The Journal of rheumatology 1982; 9(5): 789-93.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-088 - Wirkstoff: Tofacitinib. 2016.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 28.11.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_iK-2017-11-28.pdf [Zugriff: 26.02.2018]. 2017a.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib. [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf [Zugriff: 30.12.2017]. 2017b.

27. Hampton, T. Arthritis clinical trial results revealed. JAMA 2007; 297(1): 28-9.

28. Hodge, J. A., Kawabata, T. T., Krishnaswami, S., Clark, J. D., Telliez, J. B. et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2016; 34(2): 318-28.

29. Hunter, T. M., Boytsov, N. N., Zhang, X., Schroeder, K., Michaud, K. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. Rheumatol Int 2017; 37(9): 1551-1557.

30. Hurst, N. P., Kind, P., Ruta, D., Hunter, M., Stubbings, A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). British journal of rheumatology 1997; 36(5): 551-9.

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

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

33. Kosinski, M., Zhao, S. Z., Dedhiya, S., Osterhaus, J. T., Ware, J. E. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 2000; 43(7): 1478-1487.

34. Krüger, K., Wollenhaupt, J., Albrecht, K., Alten, R., Backhaus, M. et al. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. 2012.

35. Leah, E. Clinical trials: Phase III trial results for tofacitinib bring new oral DMARD therapy a step closer for patients with rheumatoid arthritis. Nature reviews. Rheumatology 2012; 8(10): 561.

36. Lerner, D., Amick, B. C., 3rd, Rogers, W. H., Malspeis, S., Bungay, K. et al. The Work Limitations Questionnaire. Med Care 2001; 39(1): 72-85.

37. Linde, L., Sørensen, J. A. N., Østergaard, M., Hørslev-Petersen, K. I. M., Hetland, M. L. Health-Related Quality of Life: Validity, Reliability, and Responsiveness of SF-36, EQ-15D, EQ-5D, RAQoL, and HAQ in Patients with Rheumatoid Arthritis. The Journal of rheumatology 2008; 35(8): 1528.

38. Lubeck, D. P. Patient-reported outcomes and their role in the assessment of rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomics 2004; 22(2 Suppl 1): 27-38.
39. McHorney, C. A., Ware, J. E., Jr., Raczek, A. E. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care 1993; 31(3): 247-63.

40. Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00853385. A Phase 3 Study Comparing 2 Doses Of CP-690,550 And The Active Comparator, Humira (Adalimumab) Vs. Placebo For Treatment Of Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853385 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.

41. Pfizer. Complete Study Report of Phase 3 Randomized, Double-Blind, Active Comparator, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of CP-690,550 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate. Study A3921064 (ORAL STANDARD). Version: 2014 October 07. 2014.

42. Pfizer. ICTRP: 2013-003177-99. Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study Of 2 Doses Of Tofacitinib In Comparison To A Tumor Necrosis Factor (Tnf) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 17.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003177-99-SE [Zugriff: 05.03.2018]. 2016.

43. Pfizer. ICTRP: NCT02187055. 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]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187055 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017a.

44. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation (Responderanalysen) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017b.

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

46. Pfizer. Meta-Analysen unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: OBS und LOCF) für die Gesamtpopulation (stetige Auswertung) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017d.

47. Pfizer. Meta-Analysen unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: OBS) für das Pooling der Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi (stetige Auswertung) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017e.

48. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zu demographischen Parametern für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017f.

49. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, BOCF1, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): SF-36 nach 12 Monaten – Körperlicher und psychischer Komponentenscore ≥ 5. 2017g.

50. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, BOCF1, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation (stetige Auswertung) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017h.

51. Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02187055. An Efficacy And Safety Study Evaluating Tofacitinib With And Without Methotrexate Compared To Adalimumab With Methotrexate (ORAL STRATEGY) [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187055 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017i.

52. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, BOCF1, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation (Responderanalysen) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017j.

53. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zu demographischen Parametern für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017k.

54. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation (stetige Auswertung) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017l.

55. Pfizer. Meta-Analysen unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für das Pooling der Teilpopulationen c)-Kombi und d)-Kombi (Responderanalysen) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017m.

56. Pfizer. Meta-Analysen unter Einbeziehung der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation (Responderanalysen) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 2017n.

57. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (Imputation: NRI, OBS, LOCF, BOCF0, IQWiG0 und IQWiG1) für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): SF-36 nach 12 Monaten – Körperlicher und psychischer Komponentenscore ≥ 5. 2017o.

58. Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02092467. Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092467 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018a.

59. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zu Nebenwirkungen (Imputation: OBS) für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) bis 12 Monate. 2018b.

60. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STANDARD zu Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): Unerwünschte Ereignisse nach SMQ bis 12 Monate. 2018c.

61. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zu Nebenwirkungen (Imputation: OBS) für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) bis 12 Monate. 2018d.

62. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zu Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): Unerwünschte Ereignisse nach SMQ bis 12 Monate. 2018e.

63. Pfizer. Auswertungen der Studie ORAL STRATEGY zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation (stetige Auswertung) im Rahmen des Befristungsdossiers von Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): EQ-5D VAS nach 12 Monaten. 2018f.

64. Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2014-000358-13. 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]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000a.

65. Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-000358-13. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000358-13/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000b.

66. Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2008-008338-35. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE COMPARATOR, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000c.

67. Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2008-008338-35. Phase 3 Randomized, Double-Blind, Active Comparator, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of Cp 690,550 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-008338-35/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000d.

68. Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-003177-99. Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study of 2 Doses of Tofacitinib in Comparison to a Tumor Necrosis Factor (Tnf) Inhibitor in Subjects with Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003177-99/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000e.

69. Pfizer Inc. ICTRP: 2008-008338-35. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE COMPARATOR, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP 690,550 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON BACKGROUND METHOTREXATE [online]. Stand: 10.07.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008338-35-CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 2015.

70. Pfizer Inc. ICTRP: NCT02092467. PHASE 3B/4 RANDOMIZED SAFETY ENDPOINT STUDY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB IN COMPARISON TO A TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF) INHIBITOR IN SUBJECTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS [online]. Stand: 19.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02092467 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.

71. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation: XELJANZ® 5 mg Filmtabletten [online]. Stand: 12.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.02.2018]. 2017.

72. Pope, J., Bingham, C. O., 3rd, Fleischmann, R. M., Dougados, M., Massarotti, E. M. et al. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis and correlation with clinical measures of disease activity. Arthritis Res Ther 2015; 17: 343.

73. Ramey, D. R., Raynauld, J. P., Fries, J. F. The health assessment questionnaire 1992: status and review. Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association 1992; 5(3): 119-29.

74. Roy, J. S., MacDermid, J. C., Amick, B. C., 3rd, Shannon, H. S., McMurtry, R. et al. Validity and responsiveness of presenteeism scales in chronic work-related upper-extremity disorders. Phys Ther 2011; 91(2): 254-66.

75. Schwartzman, S., Sunkureddi, P., Takiya, L., Snyder, M., Fan, H. et al. Comparison of tofacitinib efficacy in patients with moderate vs severe rheumatoid arthritis: Pooled analysis of phase 3 studies. Arthritis and Rheumatology 2017a; 69.

76. Schwartzman, S., Van Vollenhoven, R. F., Matsumoto, A. K., Orange, D., Shah, S. et al. Efficacy of tofacitinib in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis by baseline c-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates. Arthritis and Rheumatology 2017b; 69.

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

78. Singh, J. A., Christensen, R., Wells, G. A., Suarez-Almazor, M. E., Buchbinder, R. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2009(4): CD007848.

79. Singh, J. A., Saag, K. G., Bridges, S. L., Jr., Akl, E. A., Bannuru, R. R. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68(1): 1-25.

80. Smolen, J., Shergy, W., Wright, G., DeMasi, R., Kwok, K. et al. American college of rheumatology response rates determined using 28 versus 68/66 joint count in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib in phase 3 studies [online]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/040/CN-01420040/frame.html. 2017a.

81. Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Burmester, G. R., Bykerk, V., Dougados, M. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2016; 75(1): 3-15.

82. Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Schiff, M. H., Kalden, J. R., Emery, P. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(2): 244-57.

83. Smolen, J. S., Landewe, R., Bijlsma, J., Burmester, G., Chatzidionysiou, K. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017b; 76(6): 960-977.

84. Stewart, A. L., Hays, R. D., Wells, K. B., Rogers, W. H., Spritzer, K. L. et al. Long-term functioning and well-being outcomes associated with physical activity and exercise in patients with chronic conditions in the Medical Outcomes Study. J Clin Epidemiol 1994; 47(7): 719-30.

85. Strand, V., Alten, R., Kaine, J., Soonasra, A., Murray, C. W. et al. Low patient global assessment scores in rheumatoid arthritis are associated with pain and physical function in patients treated with tofacitinib: A post-hoc analysis of phase 3 trials. Arthritis and Rheumatology 2017a; 69.

86. Strand, V., Burmester, G. R., Ogale, S., Devenport, J., John, A. et al. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. Rheumatology (Oxford) 2012; 51(10): 1860-9.

87. Strand, V., Mysler, E., Moots, R., Wallenstein, G., DeMasi, R. et al. Tofacitinib with and without methotrexate versus adalimumab with methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase 3b/4 randomized trial [online]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/069/CN-01420069/frame.html. 2017b.

88. Strand, V., Van Vollenhoven, R. F., Lee, E. B., Fleischmann, R., Zwillich, S. H. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England) 2016; 55(6): 1031-1041.

89. Symmons, D., Turner, G., Webb, R., Asten, P., Barrett, E. et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(7): 793-800.

90. Talamo, J., Frater, A., Gallivan, S., Young, A. Use of the short form 36 (SF36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. Rheumatology 1997; 36(4): 463-469.

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

92. Tesser, J., Gül, A., Olech, E., Oelke, K., Lukic, T. et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to prior therapies. Arthritis and Rheumatology 2017; 69.

93. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, Questions and Answers [online]. Stand: 02.2012. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM189544.pdf [Zugriff: 15.06.2015]. 2012.

94. van Gestel, A. M., Prevoo, M. L., van 't Hof, M. A., van Rijswijk, M. H., van de Putte, L. B. et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. Arthritis Rheum 1996; 39(1): 34-40.

95. van Groen, M. M., ten Klooster, P. M., Taal, E., van de Laar, M. A., Glas, C. A. Application of the health assessment questionnaire disability index to various rheumatic diseases. Qual Life Res 2010; 19(9): 1255-63.

96. Van Vollenhoven, R., Cohen, S., Mendelsohn, A., Bananis, E., Fan, H. et al. Efficacy of adalimumab and tofacitinib in rheumatoid arthritis: Post-HOC analyses from a phase 3 study. Annals of the rheumatic diseases 2016; 75: 1042.

97. van Vollenhoven, R. F., Fleischmann, R., Cohen, S., Lee, E. B., Garcia Meijide, J. A. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. NEJM 2012; 367(6): 508-19.

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

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

100. Walker, N., Michaud, K., Wolfe, F. Work limitations among working persons with rheumatoid arthritis: results, reliability, and validity of the work limitations questionnaire in 836 patients. The Journal of rheumatology 2005; 32(6): 1006-12.

101. Wasmus, A., Kindel, P., Mattussek, S., Raspe, H. H. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. Scand J Rheumatol Suppl 1989; 79: 33-44.

102. Wells, G., Li, T., Maxwell, L., MacLean, R., Tugwell, P. Determining the minimal clinically important differences in activity, fatigue, and sleep quality in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology 2007; 34(2): 280-9.

103. Wells, G., Li, T., Tugwell, P. Investigation into the impact of abatacept on sleep quality in patients with rheumatoid arthritis, and the validity of the MOS-Sleep questionnaire Sleep Disturbance Scale. Ann Rheum Dis 2010; 69(10): 1768-73.

104. Wells, G. A., Tugwell, P., Kraag, G. R., Baker, P. R., Groh, J. et al. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. The Journal of rheumatology 1993; 20(3): 557-60.

105. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA 2006; 94(4): 451-5.

106. Zerbini, C., Radominski, S., Cardiel, M., Castaneda, O., Citera, G. et al. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis: pooledanalyses of to facitinib phase 2, 3 and long-term extension studies in a Latin American subpopulation [online]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/981/CN-01361981/frame.html. 2016.

107. Zhang, W., Bansback, N., Boonen, A., Young, A., Singh, A. et al. Validity of the work productivity and activity impairment questionnaire--general health version in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2010; 12(5): R177.

108. Zink, A., Minden, K., List, S. M. Heft 49. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen [online]. Stand: 05.2010. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rheumatische_erkr.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 03.01.2018]. 2010.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname	*Cochrane*
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	07.03.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	rheumatoid near arthritis:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	9.078
2	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	4.848
3	#1 OR #2	9.867
4	tofacitinib* in Trials (word variations have been searched)	284
5	tasocitinib* in Trials (word variations have been searched)	12
6	tofacitinibum in Trials (word variations have been searched)	0
7	“tofacitinib citrate” in Trials (word variations have been searched)	0
8	Xeljanz in Trials (word variations have been searched)	0
9	“CP 690,550” in Trials (word variations have been searched)	50
10	“CP 690550” in Trials (word variations have been searched)	0
11	CP-690,550 in Trials (word variations have been searched)	50
12	CP-690550 in Trials (word variations have been searched)	0
13	CP690550 in Trials (word variations have been searched)	0
14	CP690,550 in Trials (word variations have been searched)	0
15	UNII-87LA6FU830 in Trials (word variations have been searched)	0
16	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	299
17	#3 AND #16	148

Datenbankname	*Embase® (*inkl. *Embase Alert®*)	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® Data Star®	
Datum der Suche	07.03.2018	
Zeitsegment	Embase® bzw. Embase Alert®: Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity*: Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (*best optimization of sensitivity and specificity*). Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	(rheumatoid* NEAR/5 (arthritis or "arthritides" or "articular rheumatism" or "polyarthritides"))	212.880*
S2	(EMB.EXACT.EXPLODE("rheumatoid arthritis"))	201.401*
S3	S2 OR S1	215.547*
S4	tofacitinib*	2.332°
S5	tasocitinib*	103°
S6	tofacitinibum	0°
S7	(“tofacitinib citrate”)	24°
S8	Xeljanz	112°
S9	(“CP 690,550”)	209°
S10	(“CP 690550”)	387°
S11	CP-690,550	214°
S12	CP-690550	387°
S13	CP690550	17°
S14	CP690,550	17°
S15	UNII-87LA6FU830	0°
S16	(S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15)	2.629°
S17	(ti(random*) OR ab(random*))	1.282.341*
S18	(ti(placebo*) OR ab(placebo*))	272.553*
S19	(ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*))	190.071*
S20	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	352.122*
S21	S20 OR S19 OR S18 OR S17	1.531.230*
S22	S21 AND S16 AND S3	513°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	*MEDLINE®*
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® Data Star®
Datum der Suche	07.03.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identfying randomized trials in MEDLINE®: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut und entsprechend auf ProQuest® übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	((rheumatoid* NEAR/5 (arthritis or "arthritides" or "articular rheumatism" or "polyarthritides")))	123.439*
S2	((MESH.EXACT.EXPLODE("Arthritis, Rheumatoid")))	104.466*
S3	S2 OR S1	135.289*
S4	tofacitinib*	742°
S5	tasocitinib*	13°
S6	tofacitinibum	0°
S7	(“tofacitinib citrate”)	17°
S8	Xeljanz	16°
S9	(“CP 690,550”)	72°
S10	(CP 690550)	32°
S11	CP-690,550	73°
S12	CP-690550	32°
S13	CP690550	5°
S14	CP690,550	7°
S15	UNII-87LA6FU830	0°
S16	S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4	770°
S17	(ti(randomized) OR ab(randomized))	518.124*
S18	(ti(randomly) OR ab(randomly))	286.506*
S19	(ti(placebo) OR ab(placebo))	192.554*
S20	ti(trial)	239.494*
S21	(MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic"))	182.801*
S22	(rtype.exact("Clinical Trial, Phase III"))	13.448*
S23	(rtype.exact("Controlled Clinical Trial"))	92.210*
S24	(rtype.exact("Randomized Controlled Trial"))	454.941*
S25	S24 OR S23 OR S22 OR S21 OR S20 OR S19 OR S18 OR S17	1.193.058*
S26	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans"))	4.431.534*

Datenbankname	*MEDLINE®*	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® Data Star®	
Datum der Suche	07.03.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identfying randomized trials in MEDLINE®: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut und entsprechend auf ProQuest® übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S27	(S25 NOT S26)	1.100.716*
S28	S27 AND S16 AND S3	116°

* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.03.2018
Suchstrategie	(rheumatoid arthritis) [Condition or disease] | (tofacitinib OR tasocitinib OR tofacitinibum OR "tofacitinib citrate" OR Xeljanz OR "CP 690,550" OR "CP 690550" OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550 OR CP690,550 OR UNII-87LA6FU830) [Other Terms]
Treffer	46

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05.03.2018
Suchstrategie	(tofacitinib OR tasocitinib OR tofacitinibum OR "tofacitinib citrate" OR Xeljanz OR "CP 690,550" OR "CP 690550" OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550 OR CP690,550 OR UNII-87LA6FU830) [All Fields]
Treffer	45

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.03.2018
Suchstrategie	(rheumatoid arthritis) [Condition] AND (tofacitinib OR tasocitinib OR tofacitinibum OR "tofacitinib citrate" OR Xeljanz OR "CP 690,550" OR "CP 690550" OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550 OR CP690,550 OR UNII-87LA6FU830) [Intervention]
Treffer	110 Einträge für 21 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.03.2018
Suchstrategie	Suche A* (tofacitinib OR tasocitinib OR Xeljanz OR 'CP 690,550' OR 'CP 690550' OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550 OR CP690,550) [Active Substance]: 30 (tofacitinib OR tasocitinib OR Xeljanz OR 'CP 690,550' OR 'CP 690550' OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550 OR CP690,550) [Product name/code]: 30 (tofacitinib OR tasocitinib OR Xeljanz OR 'CP 690,550' OR 'CP 690550' OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550 OR CP690,550) [Textfelder]: 0 (tofacitinib OR tasocitinib OR Xeljanz OR 'CP 690,550' OR 'CP 690550' OR CP-690,550 OR CP-690550 OR CP690550 OR CP690,550) [Title]: 0 Suche B (tofacitinibum OR 'tofacitinib citrate' OR UNII-87LA6FU830) [Active Substance]: 0 (tofacitinibum OR 'tofacitinib citrate' OR UNII-87LA6FU830) [Product name/code]: 0 (tofacitinibum OR 'tofacitinib citrate' OR UNII-87LA6FU830) [Textfelder]: 0 (tofacitinibum OR 'tofacitinib citrate' OR UNII-87LA6FU830) [Title]: 0
Treffer	60 Treffer (30 Studien)

* Trennung der Recherche in zwei Suchen aufgrund limitierter Zeilenanzahl bei der Suche

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

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

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

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

Verletzt Einschlusskriterium E4 (Vergleichstherapie)

1. Hampton, T. Arthritis clinical trial results revealed. JAMA 2007; 297(1): 28-9. [Hampton 2007]

Verletzt Einschlusskriterium E6 (Vollpublikation verfügbar)

2. Calabrese, L., Abud-Mendoza, C., Lindsey, S., Lee, S., Takiya, L. et al. Evaluation of live zoster vaccine in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib with or without methotrexate, and adalimumab with methotrexate: results from a phase 3B/4 randomized trial [online]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/072/CN-01420072/frame.html. 2017. [Calabrese 2017]

3. Cook, N., Nash, P., Hall, S., Thirunavukkarasu, K., Witcombe, D. et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: post-hoc analyses of efficacy and safety of monotherapy vs combination therapy in a phase 3 rheumatoid arthritis (RA) population [online]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/209/CN-01361209/frame.html. 2015. [Cook 2015]

4. Dikranian, A., Gonzalez-Gay, M. A., Wellborne, F., Alvaro-Gracia, J. M., Takiya, L. et al. The efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by baseline body mass index. Arthritis and Rheumatology 2017; 69. [Dikranian 2017]

5. Schwartzman, S., Sunkureddi, P., Takiya, L., Snyder, M., Fan, H. et al. Comparison of tofacitinib efficacy in patients with moderate vs severe rheumatoid arthritis: Pooled analysis of phase 3 studies. Arthritis and Rheumatology 2017a; 69. [Schwartzman 2017a]

6. Schwartzman, S., Van Vollenhoven, R. F., Matsumoto, A. K., Orange, D., Shah, S. et al. Efficacy of tofacitinib in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis by baseline c-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates. Arthritis and Rheumatology 2017b; 69. [Schwartzman 2017b]

7. Smolen, J., Shergy, W., Wright, G., DeMasi, R., Kwok, K. et al. American college of rheumatology response rates determined using 28 versus 68/66 joint count in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib in phase 3 studies [online]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/040/CN-01420040/frame.html. 2017. [Smolen 2017a]

8. Strand, V., Alten, R., Kaine, J., Soonasra, A., Murray, C. W. et al. Low patient global assessment scores in rheumatoid arthritis are associated with pain and physical function in patients treated with tofacitinib: A post-hoc analysis of phase 3 trials. Arthritis and Rheumatology 2017a; 69. [Strand 2017a]

9. Strand, V., Mysler, E., Moots, R., Wallenstein, G., DeMasi, R. et al. Tofacitinib with and without methotrexate versus adalimumab with methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase 3b/4 randomized trial [online]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/069/CN-01420069/frame.html. 2017b. [Strand 2017b]

10. Tesser, J., Gül, A., Olech, E., Oelke, K., Lukic, T. et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to prior therapies. Arthritis and Rheumatology 2017; 69. [Tesser 2017]

11. Van Vollenhoven, R., Cohen, S., Mendelsohn, A., Bananis, E., Fan, H. et al. Efficacy of adalimumab and tofacitinib in rheumatoid arthritis: Post-HOC analyses from a phase 3 study. Annals of the Rheumatic Diseases 2016; 75: 1042. [Van Vollenhoven 2016]

12. Zerbini, C., Radominski, S., Cardiel, M., Castaneda, O., Citera, G. et al. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis: pooledanalyses of to facitinib phase 2, 3 and long-term extension studies in a Latin American subpopulation [online]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/981/CN-01361981/frame.html. 2016. [Zerbini 2016]

Verletzt Ausschlusskriterium A1 (Doppelpublikation)

13. Leah, E. Clinical trials: Phase III trial results for tofacitinib bring new oral DMARD therapy a step closer for patients with rheumatoid arthritis. Nature reviews. Rheumatology 2012; 8(10): 561. [Leah 2012]

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

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

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

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

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(1)	WI193025	ClinicalTrials.gov: NCT02321930	University of California Los Angeles. ClinicalTrials.gov: NCT02321930. Musculoskeletal Ultrasound Assessment of Therapeutic Response of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis Patients [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321930 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.
(2)	HUHRD-SPE-16-09	ClinicalTrials.gov: NCT03011281	Hanyang University. ClinicalTrials.gov: NCT03011281. Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Korean Patients With Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011281 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.
(3)		ICTRP: NCT03011281	Hanyang University. ICTRP: NCT03011281. Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Korean Patients With Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03011281 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.
(4)	Xeljanz2014	ClinicalTrials.gov: NCT02157012	Shinshu University, Showa Inan General Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT02157012. Evaluation of the Condition of Rheumatoid Arthritis After Treatment [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157012 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.
(5)		ICTRP: NCT02157012	Shinshu University. ICTRP: NCT02157012. Evaluation of the Condition After Xeljanz Treatment in Rheumatoid Arthritis Patients [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157012 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.
(6)	A3921130	ClinicalTrials.gov: NCT01262118	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01262118. Effects Of CP-690,550 (Tasocitinib) On Cholesterol Metabolism In Patients With Active Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262118 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.

#	**Studiennummer**	**Registernummer**	**Quelle Studienregister**
(7)	Survivin in Treatment	ClinicalTrials.gov: NCT03440892	Vastra Gotaland Region. ClinicalTrials.gov: NCT03440892. Effects of Antirheumatic Treatment on Levels of Survivin in Rheumatoid Arthritis Patients (SurviTreat) [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440892 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(8)		ICTRP: NCT03440892	Vastra Gotaland Region. ICTRP: NCT03440892. Longitudinal Observational Study on Rheumatoid Arthritis Patients: Effects of Antirheumatic Treatment on Serum Levels of Survivin [online]. Stand: 26.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440892 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(9)	RA-012015	ClinicalTrials.gov: NCT02566967	Gaylis, N. B., Arthritis & Rheumatic Disease Specialties Research. ClinicalTrials.gov: NCT02566967. An Evaluation of the Optimal Dose of Tofacitinib Needed to Achieve Low Disease Activity (LDA) or Clinical Remission in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) as Measured From a Clinical and Structural Perspective [online]. Stand: 01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566967 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.
(10)	A3921041	ClinicalTrials.gov: NCT00661661	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00661661. Long-Term, Open-Label Study Of CP-690,550 For Treatment Of Rheumatoid Arthritis In Japan [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661661 [Zugriff: 05.03.2018]. 2015.
(11)	A3921194	ClinicalTrials.gov: NCT01932372	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01932372. Tofacitinib (Xeljanz) Special Investigation for Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932372 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(12)	A3921013	ClinicalTrials.gov: NCT01745055	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01745055. Co-Administration Of Methotrexate And CP-690,550 [online]. Stand: 02.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745055 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(13)	A3921249	ClinicalTrials.gov: NCT02984020	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02984020. Korean Post-marketing Surveillance for Xeljanz [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984020 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(14)	A3921143	ClinicalTrials.gov: NCT01405118	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01405118. Effect Of CP-690,550 On The Pharmacokinetics Of Metformin In Healthy Volunteers [online]. Stand: 08.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405118 [Zugriff: 05.03.2018]. 2011.

#	**Studiennummer**	**Registernummer**	**Quelle Studienregister**
(15)	GA30048	ClinicalTrials.gov: NCT02797769	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02797769. A Time to Cardiovascular Event Analysis Comparing Tocilizumab to Other Biologics in Patients With Rheumatoid Arthritis (RA) [online]. Stand: 07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797769 [Zugriff: 05.03.2018]. 2016.
(16)	A3921284	ClinicalTrials.gov: NCT03073109	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03073109. Patient-Reported Outcomes In Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Tofacitinib Or Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) In Real Life Conditions [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073109 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(17)	A3921302	ClinicalTrials.gov: NCT03387423	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03387423. Observational Study to Determine How Physicians Make Treatment Decisions in Patients Treated With Tofacitinib for Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis (ESCALATE-RA) [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387423 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(18)		ICTRP: NCT03387423	Pfizer. ICTRP: NCT03387423. Escalate-ra A Non-interventional Study Of Critical Factors For Escalating Drug Treatment In Patients Treated With Tofacitinib For Moderate To Severe Active Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 19.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387423 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(19)	A3921024	ClinicalTrials.gov: NCT00413699	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00413699. Long-Term Effectiveness And Safety Of CP-690,550 For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00413699 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017
(20)		ICTRP: CTRI/2009/091/000704	Pfizer Limited. ICTRP: CTRI/2009/091/000704. A Long-Term, Open-Label Follow-Up Study Of Tasocitinib(CP-690,550), For Treatment Of Rheumatoid Arthritis - Not applicable [online]. Stand: 26.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000704 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(21)		ICTRP: NCT00413699	Pfizer. ICTRP: NCT00413699. A Long-term, Open-label Follow-up Study Of Tofacitinib (Cp-690,550) For Treatment Of Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00413699 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.
(22)		EU Clinical Trials Register: 2006-005035-19	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2006-005035-19. A Long-Term, Open-Label Follow-up Study of Tofacitinib (Cp-690,550) for Treatment of Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005035-19/BE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(23)		PharmNet.Bund: 2006-005035-19	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2006-005035-19. A Long-Term, Open-Label Follow-Up Study Of Tofacitinib (Cp-690,550) For Treatment Of Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(24)	A3921029	ClinicalTrials.gov: NCT00414661	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00414661. Long-Term Safety Follow-Up Of Subjects Previously Enrolled In Rheumatoid Arthritis Studies Of CP-690,550 [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00414661 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(25)		ICTRP: 2006-006373-25	Pfizer. ICTRP: 2006-006373-25. Estudio Observacional Prospectivo Para Evaluar La Seguridad A Largo Plazo Y El Estado Funcional De Sujetos Con Artritis Reumatoide Incluidos Previamente En Estudios De Cp-690,550 A Prospective Observational Study To Evaluate Long Term Safety And Functional Status Of Subjects With Rheumatoid Arthritis Previously Enrolled In Studies Of CP-690,550 - N/A [online]. Stand: 22.10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006373-25-DE [Zugriff: 05.03.2018]. 2012.
(26)		EU Clinical Trials Register: 2006-006373-25	Pfizer. EU Clinical Trials Register: 2006-006373-25. Estudio Observacional Prospectivo Para Evaluar La Seguridad a Largo Plazo Y El Estado Funcional De Sujetos Con Artritis Reumatoide Incluidos Previamente En Estudios De Cp-690,550 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006373-25/ES [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(27)	142-016-EMC	ClinicalTrials.gov: NCT03016884	HaEmek Medical Center Israel. ClinicalTrials.gov: NCT03016884. Safety and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine Rheumatologic Patients [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016884 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(28)	A3921065	ClinicalTrials.gov: NCT01101919	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01101919. CP-690,550 Pharmacokinetics In Healthy Chinese Subjects [online]. Stand: 11.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101919 [Zugriff: 05.03.2018]. 2011.
(29)	A3921115	ClinicalTrials.gov: NCT01023100	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01023100. A Study Of The Taste Of Different Oral Liquid Preparations Of CP-690,550 In Trained Adult Product Testers [online]. Stand: 06.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023100 [Zugriff: 05.03.2018]. 2010.
(30)	JPRN-UMIN000020663	ICTRP: JPRN-UMIN000020663	Kyusyu University Hospital Medicine and Biosystemic Science. ICTRP: JPRN-UMIN000020663. A clinical study to evaluate the correlation between the efficacy and the immunological markers in patients with rheumatoid arthritis treated with Tofacitinib [online]. Stand: 21.07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020663 [Zugriff: 05.03.2018]. 2016.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(31)	A3921061	EU Clinical Trials Register: 2010-020002-15	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-020002-15. A Phase 3, Multi-Site, Open-Label Study of the Long Term Safety and Tolerability of 2 Oral Doses of Cp-690,550 in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020002-15/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(32)		PharmNet.Bund: 2010-020002-15	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2010-020002-15. A Phase 3, Multi-Site, Open-Label Study Of The Long Term Safety And Tolerability Of 2 Oral Doses Of Cp-690,550 In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(33)	A3921139	EU Clinical Trials Register: 2011-004581-14	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-004581-14. A Multi-Center, Open-Label Study of Cp-690,550 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004581-14/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(34)		PharmNet.Bund: 2011-004581-14	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2011-004581-14. A Multi-Center, Open-Label Study Of Cp-690,550 In Subjects With Moderate To Severe Ulcerative Colitis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(35)	A3921050	EU Clinical Trials Register: 2008-002345-23	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2008-002345-23. A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Active Comparator Controlled, Extension Trial to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Cp-690,550 in Renal Allograft Recipients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002345-23/DE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(36)		PharmNet.Bund: 2008-002345-23	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2008-002345-23. A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Active Comparator Controlled, Extension Trial To Evaluate The Long-Term Safety And Efficacy Of Cp-690,550 In Renal Allograft Recipients [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(37)	A3921145	EU Clinical Trials Register: 2011-004915-22	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-004915-22. A Long-Term, Open-Label Follow-up Study of Cp-690,550 for Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (Jia) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004915-22/HU [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(38)		PharmNet.Bund: 2011-004915-22	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2011-004915-22. A Long-Term, Open-Label Follow-Up Study Of Tofacitinib For Treatment Of Juvenile Idiopathic Arthritis (Jia) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(39)	A3921103	EU Clinical Trials Register: 2011-004914-40	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-004914-40. An Open-Label Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Cp-690,550 in Pediatric Patients from 2 to Less Than 18 Years of Age with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004914-40/PL [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(40)		PharmNet.Bund: 2011-004914-40	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2011-004914-40. An Open-Label Multiple Dose Study To Evaluate The Pharmacokinetics, Safety And Tolerability Of Cp-690,550 In Pediatric Patients From 2 To Less Than 18 Years Of Age With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(41)	A3921086	EU Clinical Trials Register: 2011-003622-27	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-003622-27. A Open-Label Extension Study of Cp-690,550 as Maintenance Therapy in Patients with Crohn's Disease [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003622-27/SE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(42)		PharmNet.Bund: 2011-003622-27	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2011-003622-27. A Open-Label Extension Study Of Cp-690,550 As Maintenance Therapy In Patients With Crohn's Disease [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(43)	690550	EU Clinical Trials Register: 2016-002691-27	Academic Medical Center. EU Clinical Trials Register: 2016-002691-27. An open label exploratory analysis of the histological, immunological and microbiome changes of the colonic mucosa during treatment with tofacitinib for moderate-severe ulcerative colitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002691-27/NL [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
Ausschlussgrund E2			
(44)	M13-845	ClinicalTrials.gov: NCT01741493	AbbVie. ClinicalTrials.gov: NCT01741493. A Study in Healthy Adults and Adult Subjects With Rheumatoid Arthritis to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics After Multiple Doses of ABT-494 [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741493 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(45)	A3921068	ClinicalTrials.gov: NCT01164579	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01164579. Effects of Tofacitinib (CP-690,550) on Magnetic Resonance Imaging (MRI)- Assessed Joint Structure In Early Rheumatoid Arthritis (RA) [online]. Stand: 04.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164579 [Zugriff: 05.03.2018]. 2015.
(46)		EU Clinical Trials Register: 2010-020890-18	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-020890-18. An Exploratory Phase 2, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Assess the Effects of Tofacitinib (Cp-690,550) on Magnetic Resonance Imaging Endpoints, in Methotrexate NaÏve Subjects with Early active Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020890-18/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(47)	A3921075	ClinicalTrials.gov: NCT01184092	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01184092. A Study To Compare The Amount Of Tasocitinib (CP-690,550) That Is Absorbed Into The Blood Of Healthy Subjects Following Oral Administration Of Three Different Tablet Versions Of Tasocitinib (CP-690,550) [online]. Stand: 10.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184092 [Zugriff: 05.03.2018]. 2010.
(48)	A3921076	ClinicalTrials.gov: NCT01184001	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01184001. A Study To Evaluate The Effect Of Food On How Tasocitinib (CP-690,550) Is Absorbed And Moves Through The Body Following Oral Administration Of Tasocitinib (CP-690,550) Tablets To Healthy Subjects [online]. Stand: 10.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184001 [Zugriff: 05.03.2018]. 2010.
(49)	A3921077	ClinicalTrials.gov: NCT01143805	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01143805. A Study To Estimate The Amount Of CP-690,550 (Study Drug) That Is Absorbed Into The Blood Of Healthy Subjects Following Oral Administration Of CP-690,550 In Tablet Form [online]. Stand: 08.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01143805 [Zugriff: 05.03.2018]. 2010.
(50)	A3921135	ClinicalTrials.gov: NCT01277991	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01277991. A Study To Compare The Amount Of CP-690,550 That Is Absorbed Into The Blood Of Healthy Subjects Following Oral Administration Of Two Different Strength Tablets Of CP-690,550 [online]. Stand: 04.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01277991 [Zugriff: 05.03.2018]. 2011.
(51)	A3921111	EU Clinical Trials Register: 2010-020005-32	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-020005-32. A Phase 3, Multi-Site, Randomized, Mixed-Blind, Parallel-Group Treatment Withdrawal and Re-Treatment Study of the Efficacy and Safety of 2 Oral Doses of Cp-690,550 in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020005-32/GB [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	**Studiennummer**	**Registernummer**	**Quelle Studienregister**
(52)	A3921079	EU Clinical Trials Register: 2010-020003-73	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-020003-73. A Phase 3, Multi-Site, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of 2 Oral Doses of Cp-690,550 in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020003-73/DE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(53)		PharmNet.Bund: 2010-020003-73	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2010-020003-73. A Phase 3, Multi-Site, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Oral Doses Of Cp-690,550 In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(54)	A3921104	EU Clinical Trials Register: 2015-001438-46	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2015-001438-46. Efficacy, Safety and Tolerability of Tofacitinib for Treatment of Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis (Jia) in Children and Adolescent Subjects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001438-46/BE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(55)	A3921078	EU Clinical Trials Register: 2010-019988-10	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-019988-10. A Phase 3, Multi-Site, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of 2 Oral Doses of Cp-690,550 in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019988-10/DE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(56)		PharmNet.Bund: 2010-019988-10	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2010-019988-10. A Phase 3, Multi-Site, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Oral Doses Of Cp-690,550 In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(57)	A3921288	EU Clinical Trials Register: 2017-002274-39	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2017-002274-39. A Phase 3b/4, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study of Tofacitinib (Cp-690,550) in Subjects with Ulcerative Colitis in Stable Remission [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002274-39/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(58)	A3921094	EU Clinical Trials Register: 2011-004578-27	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-004578-27. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Oral Cp-690,550 as an Induction Therapy in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004578-27/GB [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(59)		PharmNet.Bund: 2011-004578-27	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2011-004578-27. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Of Oral Cp-690,550 As An Induction Therapy In Subjects With Moderate To Severe Ulcerative Colitis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(60)	A3921092	EU Clinical Trials Register: 2011-002169-39	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-002169-39. A Long-Term, Open-Label Extension Study Of Tofacitinib (Cp-690,550) For The Treatment Of Psoriatic Arthritis Paediatric Investigation Plan Numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and (P/0064/2012) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002169-39/BE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(61)		PharmNet.Bund: 2011-002169-39	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2011-002169-39. A Long-Term, Open-Label Extension Study Of Tofacitinib(Cp-690,550) For The Treatment Of Psoriatic Arthritis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(62)	A3921080	EU Clinical Trials Register: 2010-020004-30	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-020004-30. A Phase 3, Multi Site, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of 2 Oral Doses of Cp-690,550 and 1 Subcutaneous Dose of Etanercept in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020004-30/SE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(63)		PharmNet.Bund: 2010-020004-30	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2010-020004-30. A Phase 3, Multi Site, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Oral Doses Of Cp-690,550 And 1 Subcutaneous Dose Of Etanercept In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(64)	A3921119	EU Clinical Trials Register: 2011-005689-39	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-005689-39. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of the Efficacy and Safety of Tofacitinib in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis (as) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005689-39/HU [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	**Studiennummer**	**Registernummer**	**Quelle Studienregister**
(65)	A3921096	EU Clinical Trials Register: 2011-004580-79	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-004580-79. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Oral Cp-690,550 as a Maintenance Therapy in Subjects with Ulcerative Colitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004580-79/DK [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(66)		PharmNet.Bund: 2011-004580-79	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2011-004580-79. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Of Oral Cp-690,550 As A Maintenance Therapy In Subjects With Ulcerative Colitis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(67)	A3921063	EU Clinical Trials Register: 2008-004564-40	Pfizer. EU Clinical Trials Register: 2008-004564-40. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Study to Investigate the Safety and Efficacy of Cp-690,550 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004564-40/IT [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(68)	A3921053	EU Clinical Trials Register: 2011-000903-41	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-000903-41. An Observational Study to Collect Follow-up Clinical Data from Kidney Transplant Recipients Who Received Tofacitinib (Cp-690,550) in Completed Phase 2 Studies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000903-41/ES [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(69)		PharmNet.Bund: 2011-000903-41	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2011-000903-41. An Observational Study To Collect Follow-Up Clinical Datafrom Kidney Transplant Recipients Who Received Tofacitinib(Cp-690,550) In Completed Phase 2 Studies [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(70)	A3921125	EU Clinical Trials Register: 2013-001368-46	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-001368-46. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of Tofacitinib (Cp-690,550) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to at least one TNF Inhibitor [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001368-46/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(71)		PharmNet.Bund: 2013-001368-46	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2013-001368-46. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of Tofacitinib (Cp-690,550) In Subjects With Active Psoriatic Arthritis And An Inadequate Response To At Least One Tnf Inhibitor.Paediatric Investigation Plan Numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and (P/0064/2012) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	**Studiennummer**	**Registernummer**	**Quelle Studienregister**
(72)	A3921091	EU Clinical Trials Register: 2011-003668-55	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-003668-55. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of Tofacitinib (Cp-690,550) or Adalimumab In Subjects With Active Psoriatic Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003668-55/BE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(73)		PharmNet.Bund: 2011-003668-55	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2011-003668-55. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studyof The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of Tofacitinib (Cp-690,550)Or Adalimumab In Subjects With Active Psoriatic Arthritis.Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and(P/0064/2012) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(74)	A3921083	EU Clinical Trials Register: 2011-001733-16	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-001733-16. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Centre Study to Investigate the Safety and Efficacy of Cp-690,550 for Induction Therapy in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001733-16/DE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(75)		PharmNet.Bund: 2011-001733-16	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2011-001733-16. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallelgroup, Multi-Centre Study To Investigate The Safety Andefficacy Of Cp-690,550 For Induction Therapy In Subjects With Moderate To Severe Crohn's Disease [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(76)	A3921084	EU Clinical Trials Register: 2011-001754-28	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-001754-28. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Centre Study to Investigate the Safety and Efficacy of Cp-690,550 for Maintenance Therapy in Subjects with Moderate to Severe Crohn's disease [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001754-28/DE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(77)		PharmNet.Bund: 2011-001754-28	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2011-001754-28. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Centre Study To Investigate The Safety And Efficacy Of Cp-690,550 For Maintenance Therapy In Subjects With Moderate To Severe Crohn's Disease [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	**Studiennummer**	**Registernummer**	**Quelle Studienregister**
(78)	A3921095	EU Clinical Trials Register: 2011-004579-35	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-004579-35. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Oral Cp-690,550 as an Induction Therapy in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004579-35/GB [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(79)		PharmNet.Bund: 2011-004579-35	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2011-004579-35. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Of Oral Cp-690,550 As An Induction Therapy In Subjects With Moderate To Severe Ulcerative Colitis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(80)	A3921030	EU Clinical Trials Register: 2007-001984-31	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2007-001984-31. A Phase 2 Randomized, Multicenter, Active Comparator-Controlled Trial to Evaluate The Safety And Efficacy of Coadministration Of Cp-690,550 and Mycophenolate Mofetil / Mycophenolate Sodium in De Novo Kidney Allograft Recipients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001984-31/FR [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(81)		PharmNet.Bund: 2007-001984-31	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2007-001984-31. A Phase 2 Randomized, Multicenter, Active Comparator-Controlled Trial To Evaluate The Safety And Efficacy Of Coadministration Of Cp-690,550 And Mycophenolate Mofetil / Mycophenolate Sodium In De Novo Kidney Allograft Recipients [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(82)	A3921082	EU Clinical Trials Register: 2012-005645-20	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2012-005645-20. A Phase 2b, Multi-Site, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, Local Tolerability and Pharmacokinetics of 2 Dose Strengths and 2 Regimens of Tof [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005645-20/DK [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(83)		PharmNet.Bund: 2012-005645-20	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2012-005645-20. A Phase 2b, Multi-Site, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Parallel-Group Study Of The Efficacy, Safety, Local Tolerability And Pharmacokinetics Of 2 Dose Strengths And 2 Regimens Of Tofacitinib Ointment In Subjects With Chronic Plaque Psoriasis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(84)	A3921043	EU Clinical Trials Register: 2008-003571-45	Pfizer Ltd. EU Clinical Trials Register: 2008-003571-45. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Study to Investigate the Safety and Efficacy of Cp-690,550 in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003571-45/BE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E3			
(85)	A3921192	ClinicalTrials.gov: NCT02831855	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02831855. Methotrexate Withdrawal Study of Tofacitinib Modified Release Formulation in Subjects With Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831855 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(86)		ICTRP: NCT02831855	Pfizer. ICTRP: NCT02831855. A Phase 3b/4 Randomized Double Blind Placebo Controlled Study Of Methotrexate (Mtx) Withdrawal In Subjects With Rheumatoid Arthritis (ra) Treated With Tofacitinib 11mg Modified Release (mr) Formulation [online]. Stand: 26.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831855 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(87)		EU Clinical Trials Register: 2016-001825-15	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-001825-15. A Phase 3b/4 Randomized Double Blind Placebo Controlled Study of Methotrexate (Mtx) Withdrawal in Subjects with Rheumatoid Arthritis (Ra) Treated with Tofacitinib 11mg Modified Release (Mr) Formulation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001825-15/SK [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(88)		PharmNet.Bund: 2016-001825-15	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2016-001825-15. A Phase 3b/4 Randomized Double Blind Placebo Controlled Study Of Methotrexate (Mtx) Withdrawal In Subjects With Rheumatoid Arthritis (Ra) Treated With Tofacitinib 11mg Modified Release (Mr) Formulation [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(89)	A3921152	ClinicalTrials.gov: NCT01484561	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01484561. A Study To Evaluate The Effect Of CP-690,550 On Measures Of Kidney Function In Patients With Active Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 04.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484561 [Zugriff: 05.03.2018]. 2014.
(90)	JPRN-UMIN000015462	ICTRP: JPRN-UMIN000015462	School of Medicine University of Occupational and Environmental Health Japan. ICTRP: JPRN-UMIN000015462. Clinical study on drug holiday with regulated rheumatoid arthritis activity after treatment with tofacitinib (Xanadu study) [online]. Stand: 21.07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015462 [Zugriff: 05.03.2018]. 2016.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E4			
(91)	IRAK 4	ClinicalTrials.gov: NCT02996500	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02996500. Safety and Efficacy of Pf-06650833 In Subjects With Rheumatoid Arthritis, With An Inadequate Response To Methotrexate [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996500 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(92)		ICTRP: NCT02996500	Pfizer. ICTRP: NCT02996500. A 12 Week Randomized, Double-blind, Double Dummy, Parallel Group, Active And Placebo-controlled, Multicenter Study To Assess The Efficacy And Safety Profile Of Pf-06650833 In Subjects With Active Rheumatoid Arthritis With An Inadequate Response To Methotrexate [online]. Stand: 26.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02996500 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(93)		EU Clinical Trials Register: 2016-002337-30	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-002337-30. A 12 Week Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Parallel Group, Active And Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy And Safety Profile Of Pf-06650833 in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis With An Inadequate Response to Methotrexate [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002337-30/BG [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(94)		PharmNet.Bund: 2016-002337-30	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2016-002337-30. A 12 Week Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Parallel Group, Active And Placebo-Controlled, Multicenter Study To Assess The Efficacy And Safety Profile Of Pf-06650833 In Subjects With Active Rheumatoid Arthritis With An Inadequate Response To Methotrexate [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(95)	A3921129	ClinicalTrials.gov: NCT01359150	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01359150. A Study To Assess the Immune Response Following Administration Of Influenza and Pneumococcal Vaccines To Subjects With Rheumatoid Arthritis Receiving CP-690,550 Or Placebo [online]. Stand: 03.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359150 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.

#	**Studiennummer**	**Registernummer**	**Quelle Studienregister**
(96)	A3921069	ClinicalTrials.gov: NCT01039688	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01039688. Comparing The Effectiveness And Safety Of 2 Doses Of An Experimental Drug, CP-690,550, To Methotrexate (MTX) In Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have Not Previously Received MTX (ORAL1069) [online]. Stand: 05.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039688 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(97)		ICTRP: 2009-016987-34	Pfizer Inc. ICTRP: 2009-016987-34. Phase 3 Randomized, Double-Blind Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of Cp-690,550 Compared To Methotrexate In Methotrexate-Naïve Patients With Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 27.05.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=EUCTR2009-016987-34-SE [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(98)		EU Clinical Trials Register: 2009-016987-34	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2009-016987-34. Phase 3 Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of Cp-690,550 Compared to Methotrexate in Methotrexate-NaÏve Patients with Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016987-34/SE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(99)		PharmNet.Bund: 2009-016987-34	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2009-016987-34. Phase 3 Randomized, Double-Blind Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of Cp-690,550 Compared To Methotrexate In Methotrexate-Naïve Patients With Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	**Studiennummer**	**Registernummer**	**Quelle Studienregister**
(100)	A3921032	ClinicalTrials.gov: NCT00960440	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00960440. Study of CP-690,550 Versus Placebo In Rheumatoid Arthritis Patients On Background Methotrexate With Inadequate Response To Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960440 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(101)		ICTRP: 2009-014296-40	Pfizer Inc. ICTRP: 2009-014296-40. PHASE 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of The Safety And Efficacy Of 2 Doses Of Cp-690,550 In Patients With Active Rheumatoid Arthritis On Background Methotrexate With Inadequate Response To TNF Inhibitors [online]. Stand: 10.12.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014296-40-DE [Zugriff: 05.03.2018]. 2012.
(102)		EU Clinical Trials Register: 2009-014296-40	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2009-014296-40. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of 2 Doses of Cp-690,550 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate with Inadequate response to TNF Inhibitors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014296-40/DE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(103)		PharmNet.Bund: 2009-014296-40	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2009-014296-40. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of The Safety And Efficacy Of 2 Doses Of Cp-690,550 In Patients With Active Rheumatoid Arthritis On Background Methotrexate With Inadequate Response To TNF Inhibitors [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(104)	A3921109	ClinicalTrials.gov: NCT01059864	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01059864. Study Of The Effects Of Atorvastatin On Cholesterol Levels In Rheumatoid Arthritis Patients Taking CP-690,550 [online]. Stand: 12.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059864 [Zugriff: 05.03.2018]. 2012.
(105)	A3921237	ClinicalTrials.gov: NCT02147587	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02147587. A Study to Assess Immune Response Following Zoster Vaccination to Subjects With Rheumatoid Arthritis Receiving Tofacitinib or Placebo With Background Methotrexate [online]. Stand: 08.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147587 [Zugriff: 05.03.2018]. 2015.
(106)		EU Clinical Trials Register: 2014-000706-34	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-000706-34. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Assess the Immune Response Following Administration of Zoster Vaccine to Subjects with Rheumatoid Arthritis Receiving Tofacitinib (CP-690,550) or placebo with Background Methotrexate treatment [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000706-34/GB [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	**Studiennummer**	**Registernummer**	**Quelle Studienregister**
(107)	A3921215	ClinicalTrials.gov: NCT02281552	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02281552. A Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Tofacitinib Modified Release Tablets Compared To Tofacitinib Immediate Release Tablets In Adult Patients With Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281552 [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.
(108)	A3921073	ClinicalTrials.gov: NCT00976599	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00976599. A Study To Evaluate The Mechanism Of Action Of CP-690,550 In Patients With Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976599 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(109)	A3921019	ClinicalTrials.gov: NCT00147498	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00147498. Three Dose Levels of CP-690,550 Monotherapy Versus Placebo, Administered Orally Twice Daily (BID) for 6 Weeks [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00147498 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(110)		ICTRP: 2004-002846-36	Pfizer Pharma GmbH. ICTRP: 2004-002846-36. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Compare 3 Dose Levels Of Cp 690,550 Versus Placebo, Administered Orally Twice Daily (BID) For 6 Weeks, In The Treatment Of The Signs And Symptoms Of Subjects With Active Rheumatoid Arthritis - N/A [online]. Stand: 19.03.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002846-36-DE [Zugriff: 05.03.2018]. 2012.
(111)		EU Clinical Trials Register: 2004-002846-36	Pfizer Pharma GmbH. EU Clinical Trials Register: 2004-002846-36. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Compare 3 Dose Levels of Cp 690,550 Versus Placebo, Administered Orally Twice Daily (Bid) for 6 Weeks, in the Treatmement of the signs and symptoms of subjects with active rheumatoid arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002846-36/DE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(112)	A3921045	ClinicalTrials.gov: NCT00814307	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00814307. A Phase 3 Study Comparing 2 Doses of CP-690,550 vs. Placebo for Treatment of Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814307 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(113)		EU Clinical Trials Register: 2008-007788-17	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2008-007788-17. Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of Cp 690,550 Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007788-17/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(114)		PharmNet.Bund: 2008-007788-17	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2008-007788-17. Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study Of The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of Cp 690,550 Monotherapy In Patients With Active Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(115)	A3921044	ClinicalTrials.gov: NCT00847613	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00847613. A 2-Year Phase 3 Study Of CP-690,550 In Patients With Active Rheumatoid Arthritis On Background Methotrexate [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00847613 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(116)		EU Clinical Trials Register: 2008-007023-26	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2008-007023-26. Phase 3 Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of Cp 690,550 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007023-26/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(117)	A3921046	ClinicalTrials.gov: NCT00856544	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00856544. A Study Comparing 2 Doses Of CP-690,550 Vs. Placebo For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis In Patients On Other Background Arthritis Medications [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856544 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(118)		EU Clinical Trials Register: 2008-008337-11	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2008-008337-11. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of 2 Doses of Cp-690,550 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Dmards [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-008337-11/SE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(119)		PharmNet.Bund: 2008-008337-11	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2008-008337-11. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of The Safety And Efficacy Of 2 Doses Of Cp-690,550 In Patients With Active Rheumatoid Arthritis On Background Dmards [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(120)	A3921040	ClinicalTrials.gov: NCT00687193	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00687193. Comparison Of 5 CP-690,550 Doses Vs. Placebo, For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis In Japan [online]. Stand: 03.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687193 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(121)	A3921025	ClinicalTrials.gov: NCT00413660	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00413660. Comparison Of 6 CP-690,550 Doses Vs.Placebo, Each Combined With Methotrexate, For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00413660 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(122)		EU Clinical Trials Register: 2006-005036-24	Pfizer Ltd. EU Clinical Trials Register: 2006-005036-24. A Phase 2B, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Compare 6 Dose Regimens Of CP-690,550 Vs. Placebo, Each Combined With Methotrexate, Administered For 6 Months In The Treatment Of Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had An Inadequate Response To Methotrexate Alone [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005036-24/SE [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(123)	A3921039	ClinicalTrials.gov: NCT00603512	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00603512. Comparison Of 4 CP-690,550 Doses Vs. Placebo, Each Combined With Methotrexate, For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis in Japan [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00603512 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(124)	WI88341	ICTRP: 2015-002523-26	Arthritis Alapítvány. ICTRP: 2015-002523-26. Effects of JAK inhibition on rheumatoid arthritis-related comorbidities: link between bone and vascular effects (investigator-initiated grant proposal) [online]. Stand: 11.04.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002523-26-HU [Zugriff: 05.03.2018]. 2016.
(125)		EU Clinical Trials Register: 2015-002523-26	Arthritis Alapítvány. EU Clinical Trials Register: 2015-002523-26. Effects of JAK inhibition on rheumatoid arthritis-related comorbidities: link between bone and vascular effects (investigator-initiated grant proposal) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002523-26/HU [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(126)	JPRN-UMIN000017440	ICTRP: JPRN-UMIN000017440	Graduate School of Medicine and School of Medicine Chiba University the department of allergy and clinical immunology. ICTRP: JPRN-UMIN000017440. In methotrexate resistant rheumatoid arthritis, switching methotrexate to tofacitinib versus adding tofacitinib to methotrexate, open labeled, multicenter randomized non-inferiority study [online]. Stand: 21.07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017440 [Zugriff: 05.03.2018]. 2016.
Ausschlussgrund E6			
(127)	A3921133	ClinicalTrials.gov: NCT02092467	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02092467. Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092467 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(128)		ICTRP: NCT02092467	Pfizer Inc. ICTRP: NCT02092467. Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study Of 2 Doses Of Tofacitinib In Comparison To A Tumor Necrosis Factor (Tnf) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 19.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02092467 [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
(129)		ICTRP: 2013-003177-99	Pfizer. ICTRP: 2013-003177-99. Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study Of 2 Doses Of Tofacitinib In Comparison To A Tumor Necrosis Factor (Tnf) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 17.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003177-99-SE [Zugriff: 05.03.2018]. 2016.
(130)		EU Clinical Trials Register: 2013-003177-99	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-003177-99. Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study of 2 Doses of Tofacitinib in Comparison to a Tumor Necrosis Factor (Tnf) Inhibitor in Subjects with Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003177-99/CZ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E8			
(131)	A3921035	ClinicalTrials.gov: NCT00550446	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00550446. A Phase 2 Study For Patients With A Physician's Diagnosis Of Rheumatoid Arthritis [online]. Stand: 01.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550446 [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
(132)		ICTRP: 2007-002066-35	Pfizer Inc. ICTRP: 2007-002066-35. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Active Comparator, Multicenter Study To Compare 5 Dose Regimens Of Cp-690,550 And Adalimumab Versus Placebo, Administered For 6 Months In The Treatment Of Subjects With Active Rheumatoid Arthritis - not applicable [online]. Stand: 19.03.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002066-35-HU [Zugriff: 05.03.2018]. 2012.
(133)		EU Clinical Trials Register: 2007-002066-35	Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2007-002066-35. A Phase 2b, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Active Comparator, Multicenter Study To Compare 5 Dose Regimens Of CP- 690,550 And Adalimumab Versus Placebo, Administered For 6 Months In The Treatment Of Subjects With Active Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002066-35/HU [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.
(134)		PharmNet.Bund: 2007-002066-35	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: 2007-002066-35. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Active Comparator, Multicenter Study To Compare 5 Dose Regimens Of Cp-690,550 And Adalimumab Versus Placebo, Administered For 6 Months In Thetreatment Of Subjects With Active Rheumatoid Arthritis [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.03.2018]. 0000.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-235 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-235 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-235 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A3921064 (ORAL STANDARD)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	primäre Ziele: • Vergleich der Wirksamkeit von beiden CP-690,550-Dosierungen (5 mg und 10 mg BID) gegenüber Placebo für die Behandlung von Krankheitszeichen und Symptomen von RA bei Patienten mit aktiver RA basierend auf einem stabilen Hintergrund von MTX; gemessen anhand von Ansprechraten des ACR 20 nach 6 Monaten. • Vergleich der körperlichen Funktion von Patienten nach Verabreichung von 5 mg bzw. 10 mg CP-690,550 gegenüber Placebo bei Patienten mit aktiver RA basierend auf einem stabilen Hintergrund von MTX; gemessen anhand des HAQ-DI zu Monat 3 im Vergleich zu Studienbeginn. • Vergleich der Raten von Patienten mit aktiver RA basierend auf einem stabilen Hintergrund von MTX, die DAS28-4 ESR< 2,6 zu Monat 6 erreichen nach Verabreichung von 5 mg bzw. 10 mg CP-690,550 gegenüber Placebo. • Untersuchen der Sicherheit und Verträglichkeit über 12 Monate von 5 mg bzw. 10 mg CP-690,550 gegenüber Placebo bei Patienten mit aktiver RA basierend auf einem stabilen Hintergrund von MTX. sekundäre Ziele: • Vergleich der Wirksamkeit von beiden CP-690,550-Dosierungen (5 mg und 10 mg BID) plus MTX gegenüber Placebo plus MTX für die Behandlung von Krankheitszeichen und Symptomen von RA zu allen anderen Studienzeitpunkten; gemessen anhand von ACR 20, ACR 50, ACR 70 und DAS28. • Vergleich der Wirksamkeit von Adalimumab gegenüber Placebo für die Behandlung von Krankheitszeichen und Symptomen von RA auf einem stabilen Hintergrund von MTX; gemessen anhand der Ansprechraten von ACR 20, ACR 50, ACR 70 und DAS28. • Vergleich der Dauer des Ansprechens ACR 20, ACR 50, ACR 70 und DAS28. • Vergleich der Inzidenz der DAS28-Remission und des Zustands niedriger Krankheitsaktivität zu jedem Studienzeitpunkt. • Vergleich der Effekte aller in der Studie erhobenen *Health Outcomes* Parameter zu jedem Studienzeitpunkt gegenüber den jeweiligen Werten zu Studienbeginn. • Vergleich der Wirksamkeit von Adalimumab gegenüber beiden CP-690,550-Dosierungen (5 mg und 10 mg BID) zu allen anderen Studienzeitpunkten für die Behandlung von Krankheitszeichen und Symptomen von RA auf einem stabilen Hintergrund von MTX; gemessen anhand von ACR 20, ACR 50, ACR 70 und DAS28.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	Randomisierte Phase III Studie; doppelblind; placebokontrolliert; Laufzeit: 1 Jahr; Zuteilungsverhältnis: 4:4:1:1:4 (Gruppe 1:Gruppe 2:Gruppe 3:Gruppe 4:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	Gruppe 5) Gruppenzuteilung: Gruppe 1: CP-690,550 5 mg BID Gruppe 2: CP-690,550 10 mg BID Gruppe 3: Placebo -> CP-690,550 5 mg BID (Wechsel nach spätestens 6 Monaten) Gruppe 4: Placebo -> CP-690,550 10 mg BID (Wechsel nach spätestens 6 Monaten) Gruppe 5: Adalimumab 40 mg jede 2. Woche
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protokoll Amendment 1** (15. April 2010): Hinzufügen des DAS28(ESR) < 2,6 nach 6 Monaten als primären Endpunkt für den Vergleich beider CP-690,550 Dosierungen mit Placebo. **Protokoll Amendment 2** (30. November 2010): Überwiegend textliche Änderungen. **Protokoll Amendment 3** (7. Februar 2011): Länderspezifisches Amendment für Korea
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** <u>Vorliegen aktiver RA:</u> 1. Vorhandensein mind. 4 der 7 ACR Kriterien für die Diagnose von RA • Morgensteifigkeit • Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen • Arthritis an Handgelenken • Symmetrische Arthritis • Rheumaknoten • Serum-Rheumafaktor • Radiographische Veränderungen 2. Vorliegen von RA sowohl zu Screening als auch zu Baseline, wobei die beiden folgenden Kriterien erfüllt sein müssen: a) ≥ 6 empfindliche/druckschmerzhafte Gelenke (von 68 untersuchten Gelenken) und b) ≥ 6 geschwollene Gelenke (von 66 untersuchten Gelenken) 3. Vorliegen eines der folgenden Kriterien: a) ESR (Westergren Methode) > 28 mm/h oder b) CRP > 7 mg/L via Zentrallabor 4. Vorliegen der Klasse I, II oder III der ACR Kriterien von 1991 bei rheumatoider Arthritis, wobei gewöhnliche Aktivitäten der Selbstpflege, wie Ankleiden, Essen, Baden, Körperpflege, Toilettengang; nebenberufliche (Erholung und/oder Freizeit) und berufliche (Arbeit, Schule, Haushalt) Tätigkeiten patientenbezogen sowie alters- und geschlechtsspezifisch waren: Klasse I: Vollständig in der Lage, gewöhnliche Tätigkeiten des täglichen Lebens (Selbstpflege, berufliche und nebenberufliche Tätigkeiten) durchzuführen. Klasse II: In der Lage gewöhnliche Selbstpflege und berufliche Tätigkeiten durchzuführen, aber eingeschränkt bei nebenberuflichen

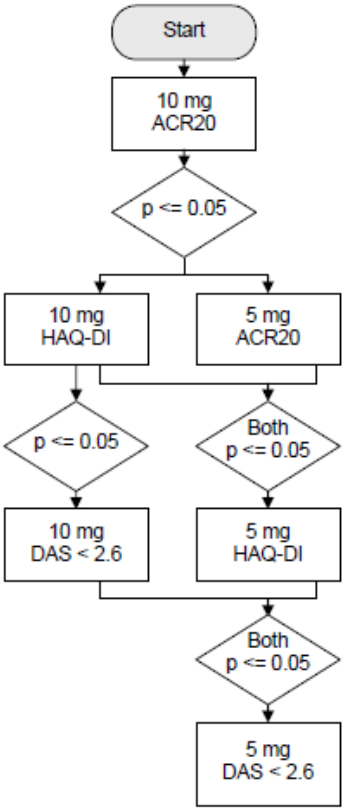
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Aktivitäten. Klasse III: In der Lage gewöhnliche Selbstpflege durchzuführen, aber eingeschränkt bei beruflichen und nebenberuflichen Aktivitäten. Klasse IV: Eingeschränkt in der Fähigkeit, die gewöhnliche Selbstpflege, berufliche und nebenberufliche Tätigkeiten durchzuführen. <u>Laufende Behandlung mit MTX:</u> 1. Orale oder parenterale MTX-Behandlung während mind. 4 Monate vor ersten Studienmedikationsgabe. In mind. 6 Wochen vor der ersten Studienmedikationsgabe sollte eine stabile Dosis von 7,5 – 25 mg wöchentlich gegeben sein. Dosierungen < 15 mg waren lediglich in Ausnahmefällen erlaubt (z.B. MTX-Intoleranz, Toxizitäten). Höhere MTX-Dosierungen waren nicht erlaubt. 2. Gabe von Folsäure < 5 mg wöchentlich während mind. 4 Wochen vor der ersten Studienmedikationsgabe. 3. Inadäquates Ansprechen auf MTX; offensichtliches Vorhandensein von Krankheitsaktivität. <u>weitere Einschlusskriterien:</u> 1. Vorliegen einer unterzeichneten und datierten Einverständniserklärung des Patienten bzw. seines gesetzlichen Vertreters. 2. Alter ≥ 18 Jahre. 3. Absetzen aller nicht erlaubten Begleitmedikationen vor der ersten Studienmedikationsgabe. 4. Negativer Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter. 5. Verwendung empfängnisverhütender Mittel für Frauen im gebärfähigen Alter bzw. für deren Partner. 6. Kein Vorliegen einer Tuberkulose-Infektion. **Ausschlusskriterien:** 1. Schwangere oder stillende Mütter. 2. Blutdyskrasien während der 3 Monate vor der ersten Studienmedikationsgabe: a) Hämoglobin < 9 g/dL oder Hämatokrit < 30% b) Anzahl weißer Blutkörperchen < $3,0 \times 10^9$/L. c) absolute Neutrophilen-Anzahl < $1,2 \times 10^9$/L. d) Thrombozytenzahl < 100×10^9/L. 3. Glomuläre Filtrationsrate < 40 mL/min (nach Cockcroft-Gault). 4. AST oder ALT > 1,5 über Normalbereich oder sonstige relevante Laborabweichungen, die gegen die Studienteilnahme sprechen. 5. Aktuell vorliegende oder vorangegangene unkontrollierte renale, hepatische, hämatologische, gastrointestinale, metabolische, endokrine, pulmonale, kardiale oder neurologische Erkrankung. 6. Rheumatische Autoimmunerkrankung (außer Sjogren's Syndrom) in der Vorgeschichte. 7. Entzündete Gelenkprothese 8. Lymphoproliferative Erkrankung (z.B. Epstein Barr Virus), Lymphom, Leukämie in der Vorgeschichte oder andere Anzeichen aktueller

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		lymphatischer Erkrankung. 9. Herpes Zoster (wiederholt oder disseminiert) oder Herpes Simplex in der Vorgeschichte. 10. Infektion mit nachfolgender Hospitalisierung, parenteraler antimikrobieller Therapie oder von anderweitiger klinischer Relevanz in den 6 Monaten vor der ersten Studienmedikationsgabe. 11. Infektion mit nötiger antimikrobieller Therapie innerhalb der 2 Wochen vor der ersten Studienmedikationsgabe. 12. Versagen auf eine TNFi Therapie bzgl. Wirksamkeit bzw. Vorliegen eines TNFi spezifischen unerwünschten Ereignisses. 13. Patienten, die Adalimumab in der Vorgeschichte verabreicht bekommen haben. 14. Patienten, für die Adalimumab kontraindiziert ist gemäß Zulassung; Patienten, für die die Kriterien eines kongestiven Herzversagens der Klasse III oder IV (gemäß *New York Heart Association*) erfüllt sind. 15. Therapie mit nicht-Betazellen spezifischer lymphatisch ablagernder Substanzen (z.B. Alemtuzumab) oder alkylierender Substanzen (z.B. Cyclophosphamid) in der Vorgeschichte. 16. Patienten, denen ein Lebend- oder abgeschwächter Impfstoff während der 6 Wochen vor der ersten Studienmedikationsgabe verabreicht wurde; oder Patienten, bei denen eine solche Impfung während der Studienlaufzeit oder 6 Wochen danach geplant ist. 17. Patienten, bei denen die orale Absorbierung der Medikation beeinflusst ist (z.B. nach Gastrektomie, klinisch signifikante diabetische Gastroenteropathie, Magenbypass). 18. Alkohol- oder Drogenmissbrauch mit weniger als 6 Monate Abstinenz vor Verabreichen der ersten Studienmedikation. 19. 12-Punkte EKG zu Screening, das klinisch relevante Abweichungen zeigt, die die Sicherheit des Patienten gefährden oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen. 20. Vererblicher Immundefekt bei einem Verwandten ersten Grades. 21. Aktuelle oder vorangegangene maligne Erkrankung; Ausnahmen: adäquat behandeltes oder entferntes nicht-metastasierendes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom. 22. Bedeutsame Verletzung oder Operation in dem Monat vor der ersten Studienmedikationsgabe. 23. Patienten mit nicht erlaubter Begleitmedikation (detaillierte Ausführungen können der Tabelle 4-13 des vorliegenden Modul 4A entnommen werden). 24. Patienten mit bekannter HIV-Infektion, Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion. 25. Patienten, die bereits an einer klinischen Studie für CP-690,550 teilgenommen haben. 26. Patienten mit Teilnahme an klinischen Studien anderer Substanzen während 4 Wochen oder 5-mal der Halbwertszeit (je nachdem, was länger dauert) vor Studienbeginn. Patienten durften während der Studienteilnahme an keiner weiteren klinischen Studie teilnehmen. 27. Patienten mit Allergie oder Hypersensitivität gegenüber MTX oder sonstiger früherer Unverträglichkeiten gegenüber MTX. 28. Sonstiger bedeutender schwerer oder chronischer medizinischer oder psychiatrischer Zustand oder Laborabweichungen, die gegen die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnahme sprechen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	weltweite Studiendurchführung an 115 Zentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: CP-690,550 5 mg BID Gruppe 2: CP-690,550 10 mg BID Gruppe 3: Placebo -> CP-690,550 5 mg BID (Wechsel nach spätestens 6 Monaten) Gruppe 4: Placebo -> CP-690,550 10 mg BID (Wechsel nach spätestens 6 Monaten) Gruppe 5: Adalimumab 40 mg jede 2. Woche Patienten in Gruppe 3 und 4 wechselten bei Nichtansprechen nach 3 Monaten auf die jeweilige aktive Substanz; spätestens nach 6 Monaten wurden alle Patienten auf die aktive Substanz umgestellt. <u>CP-690,550 (5 und 10 mg):</u> Tabletten, die vom Patienten mit oder ohne Nahrungsaufnahme eingenommen werden sollten; 2 Tabletten täglich, eine morgens und eine abends (im Abstand von ca. 12 Stunden) <u>Adalimumab (40 mg):</u> Spritzen, die sich der Patient alle zwei Wochen subkutan verabreichen sollte. <u>Placebo:</u> Äußerliche identische (zu den aktiven Substanzen) Tabletten und Spritzen wurden verabreicht. Jeder Patient bekam somit die gleiche Menge an Tabletten und Spritzen, um die doppelblinde Studiendurchführung zu gewährleisten. MTX als Begleitmedikation wurde (oral oder parenteral) gemäß den Anforderungen der Einschlusskriterien zusätzlich verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	primäre Endpunkte: • ACR20 nach 6 Monaten. • HAQ-DI Änderung gegenüber Baseline zu Monat 3. • Inzidenz von DAS28-4(ESR) < 2,6 nach 6 Monaten. sekundäre Endpunkte: • Ansprechraten von ACR20, ACR50 und ACR70 zu allen anderen Studienzeitpunkten. • Änderungen der Einzelkomponenten des ACR-Kriteriums gegenüber Baseline zu allen Studienzeitpunkten. • Änderungen des DAS28-3(CRP), DAS28-4(CRP), DAS28-3(ESR) und DAS28-4(ESR) gegenüber Baseline zu allen Studienzeitpunkten. • Inzidenzen von DAS28-3(CRP) ≤ 3,2, DAS28-4(CRP) ≤ 3,2, DAS28-3(ESR) ≤ 3,2 und DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 gegenüber Baseline zu allen Studienzeitpunkten. • Inzidenz von DAS28-4(ESR) zu allen anderen Studienzeitpunkten als Monat 6.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Inzidenzen von DAS28-3(CRP) < 2,6, DAS28-4(CRP) < 2,6 und DAS28-3(ESR) < 2,6 gegenüber Baseline zu allen Studienzeitpunkten. • DAS28 Ansprechraten (keine Verbesserung, Verbesserung (moderate oder gute)). • ACR70 Ansprechraten für mindestens 6 Monate. • Dauerhaftigkeit des Ansprechens bzgl. ACR20, ACR50, ACR70, DAS28. • Anteil der Patienten mit Ansprechen zu jedem Studienzeitpunkt, davon jeweils die Raten, die zum darauf folgenden Studienzeitpunkt weiterhin ansprachen. • Änderungen des SF-36 gegenüber Baseline (8 Domänen und 2 Komponentenscores). • Änderungen des WLQ gegenüber Baseline (4 Domänen und Arbeitsverlustscore). • Änderungen des EQ-5D gegenüber Baseline. • Änderungen des MOS Schlafscore gegenüber Baseline. • Änderungen des FACIT gegenüber Baseline. • Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI (Schwellenwerte: Abnahme um mind. 0,22, 0,3, 0,5 bzw. 0,8). • Rate der Patienten, die in den Placebo-Armen zu Monat 3 auf die aktive Substanz wechseln (Nicht-Ansprecher). • Rate der Patienten, die in den Placebo-Armen zu Monat 3 fälschlicherweise auf die aktive Substanz wechseln. • Sicherheit/Verträglichkeit • Pharmakokinetik <u>ACR:</u> Berechnet sich aus den folgenden Einzelkomponenten: 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 68 Gelenken) 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 66 Gelenken) 3. Schmerzbeurteilung durch den Patienten (visuelle Analogskala) 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) 5. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PhysGA) 6. CRP-Wert 7. HAQ-DI Ein Ansprechen bzgl. des ACR50 liegt vor, wenn der Patient in den ersten der beiden Einzelkomponenten eine mind. 50%-ige Verbesserung erfährt sowie jeweils mind. eine 50%-ige Verbesserung in mind. 3 der 5 weiteren Einzelkomponenten. Die Definitionen des ACR20 und des ACR70 gelten analog. Die Erhebung aller Einzelkomponenten und des ACR erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. <u>DAS28:</u> Der DAS28 ist ein gewichteter Score, der in 4 Varianten berechnet wird:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		DAS28-3(CRP), DAS28-4(CRP), DAS28-3(ESR) und DAS28-4(ESR). Berechnet werden die jeweiligen Scores aus den folgenden Einzelkomponenten: 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) 3. CRP- bzw. ESR-Wert 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (nur DAS28-4) Die Erhebung aller Einzelkomponenten und des DAS28 erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. SF-36 wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. MOS Schlafscore, FACIT und EQ-5D zu jedem Studienzeitpunkt außer nach 9 Monaten. WLQ zu jedem Studienzeitpunkt außer nach 1 Monat und nach 9 Monaten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Hinzufügen des DAS28(ESR) < 2,6 nach 6 Monaten als primären Endpunkt, welcher bislang als sekundärer Endpunkt geplant war (Amendment 1 des SAP vom 6. April 2010).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant 700 Patienten in die Studie einzuschließen. Die Fallzahl wurde anhand einer Step-Down Prozedur bestimmt, die die drei primären Endpunkte und die beiden Dosierungen in hierarchischer Reihenfolge berücksichtigt. Die zu testende Reihenfolge (für die jeweiligen Tests gegenüber Placebo) ist in folgender Grafik dargestellt:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		 Folgende Annahmen wurden pro Endpunkt für die geplante Fallzahl getroffen: • ACR20: Differenz der Ansprechrate von mind. 20%; Rate unter Placebo: 30%; Power > 90%. • HAQ-DI: Differenz mind. 0,3; Standardabweichung: 0,75; Power > 90%. • DAS28-4(ESR): Differenz der Ansprechrate von mind. 15%; Rate unter Placebo: 10%; Power ca. 94%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant und keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mittels eines zentralen Interactive Voice Response Systems (IVRS) den Behandlungsgruppen zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Das Zuteilungsverhältnis war Folgendes: 4:4:1:1:4 (Gruppe 1:Gruppe 2:Gruppe 3:Gruppe 4: Gruppe 5)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppenzuteilung: Gruppe 1: CP-690,550 5 mg BID Gruppe 2: CP-690,550 10 mg BID Gruppe 3: Placebo -> CP-690,550 5 mg BID (Wechsel nach spätestens 6 Monaten) Gruppe 4: Placebo -> CP-690,550 10 mg BID (Wechsel nach spätestens 6 Monaten) Gruppe 5: Adalimumab 40 mg jede 2. Woche
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung mittels eines Interactive Voice Response Systems (IVRS), durch welches die Geheimhaltung gewährleistet war.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung mittels eines Interactive Voice Response Systems (IVRS)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten: verblindet b) Behandler: verblindet c) Beurteiler: verblindet Äußerliche identische Placebo-Tabletten und -Spritzen wurden zusätzlich (bzw. anstelle von) den aktiven Substanzen verabreicht. Jeder Patient bekam somit die gleiche Menge an Tabletten und Spritzen, um die doppelblinde Studiendurchführung zu gewährleisten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	s.o. 11a Placebo-Tabletten und –Spritzen waren äußerlich nicht von der aktiven Substanz zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden	Generell wird für binomiale Endpunkte die Anzahl und Prozentzahl der

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</td><td>Patienten berichtet, für kontinuierliche Endpunkte die statistischen Kenngrößen: Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median, 25%-Quantil, 75%-Quantil.

<u>primäre Zielkriterien:</u>
Für ACR20 und DAS28-4(ESR) < 2,6 jeweils nach 6 Monaten wird die Differenz der Raten zwischen den CP-690,550-Gruppen und Placebo mittels Normalapproximation für binomiale Raten analysiert.
Für die mittlere Änderung gegenüber Baseline des HAQ-DI nach 3 Monaten wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messwerte gerechnet.

<u>sekundäre Zielkriterien:</u>
Binomiale Endpunkte werden analog wie die primären binomialen Endpunkte analysiert. Kontinuierliche sekundäre Endpunkte wurden auf die gleiche Weise wie HAQ-DI nach 3 Monaten analysiert.
Die Dauerhaftigkeit der Ansprechraten von ACR20, ACR50, ACR70 und DAS28 wurde anhand der Raten zu den jeweiligen bestehenden Ansprecher über die Studienzeitpunkte ausgewertet.
Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit werden deskriptiv nach den allgemeinen Standards ausgewertet.</td></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>Es waren keine Subgruppenanalysen geplant.
Als Sensitivitätsanalysen für die primären Zielkriterien wurden die Analysen für das Per Protokoll Kollektiv wiederholt (anstelle des Full Analysis Set).</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die
a) randomisiert wurden,
b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,
c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="5">Gruppe:</th></tr>
<tr><th></th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th></tr>
<tr><td>a)</td><td>204</td><td>201</td><td>56</td><td>52</td><td>204</td></tr>
<tr><td>b)</td><td>204</td><td>201</td><td>56</td><td>52</td><td>204</td></tr>
<tr><td>c)</td><td>201</td><td>199</td><td>56</td><td>51</td><td>201</td></tr>
</table>
Gruppe 1: CP-690,550 5 mg BID
Gruppe 2: CP-690,550 10 mg BID
Gruppe 3: Placebo -> CP-690,550 5 mg BID (Wechsel nach spätestens 6 Monaten)
Gruppe 4: Placebo -> CP-690,550 10 mg BID (Wechsel nach spätestens 6 Monaten)
Gruppe 5: Adalimumab 40 mg jede 2. Woche</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe:</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>
<table>
<tr><td></td><td colspan="5">Gruppe:</td></tr>
<tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr>
<tr><td>UE</td><td>24</td><td>24</td><td>2</td><td>5</td><td>22</td></tr>
<tr><td>mangelnde Wirksamkeit</td><td>6</td><td>7</td><td>3</td><td>3</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Lost to follow-up</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>fehlendes Einverständnis</td><td>4</td><td>2</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Tod</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>andere</td><td>18</td><td>9</td><td>4</td><td>4</td><td>12</td></tr>
</table>
Gruppe 1: CP-690,550 5 mg BID
Gruppe 2: CP-690,550 10 mg BID
Gruppe 3: Placebo -> CP-690,550 5 mg BID (Wechsel nach spätestens 6 Monaten)
Gruppe 4: Placebo -> CP-690,550 10 mg BID (Wechsel nach spätestens 6 Monaten)
Gruppe 5: Adalimumab 40 mg jede 2. Woche
</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>erster Patientenbesuch: 20. Mai 2009
letzter Patientenbesuch: 10. März 2011</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie wurde planmäßig beendet.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

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

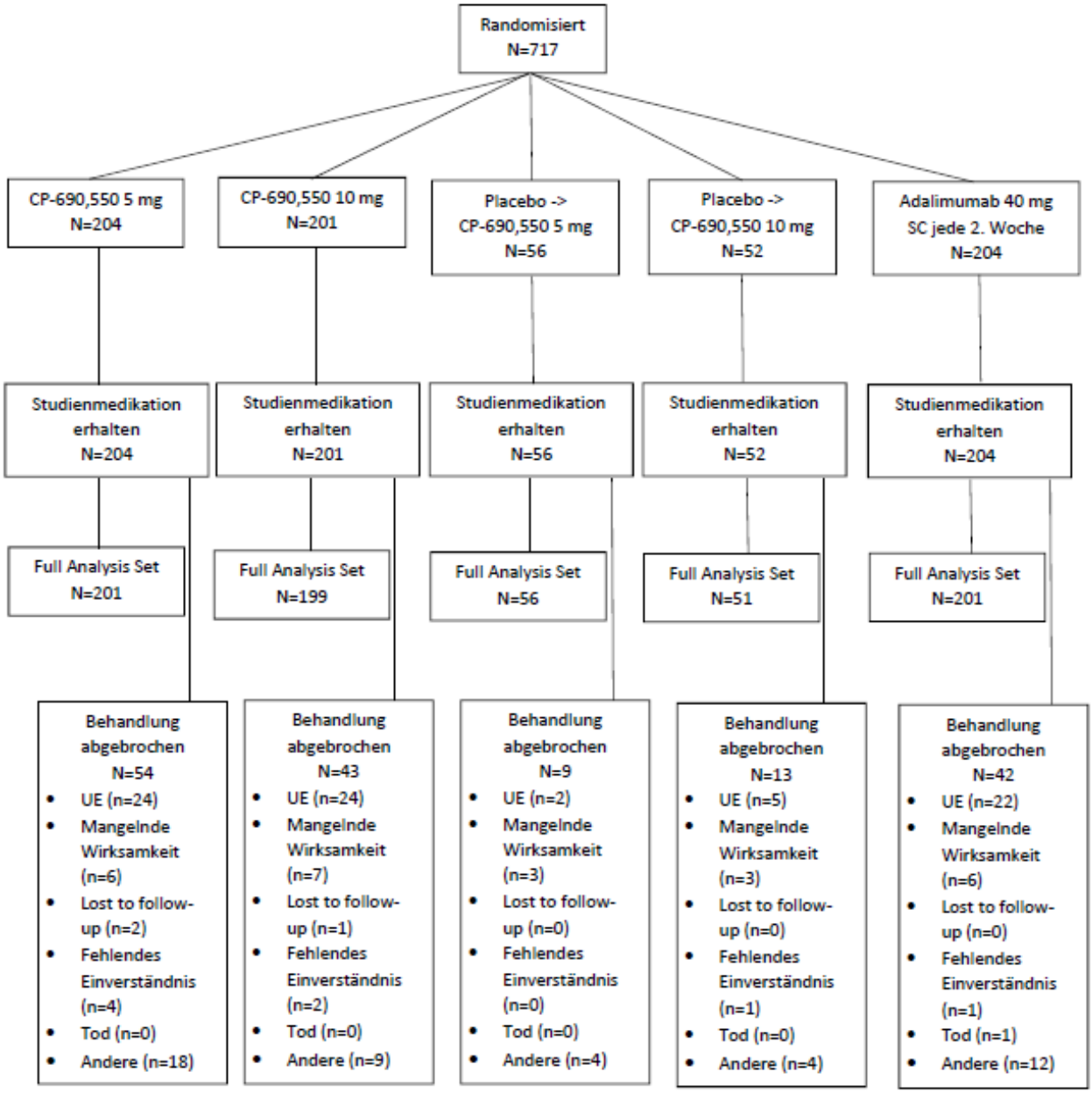


Abbildung 876: Flussdiagramm der Studie A3921064 (ORAL STANDARD)

Tabelle 4-236 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A3921187 (ORAL STRATEGY)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die ORAL STRATEGY-Studie ist eine Phase IIIb/IV-Studie, die die nicht-Unterlegenheit einer Tofacitinib 5 mg Monotherapie bzw. Tofacitinib 5 mg plus Methotrexat Behandlung gegenüber Adalimumab plus Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und inadäquatem Ansprechen auf Methotrexat untersucht. **Primäre Ziele:** 1. Vergleich der Wirksamkeit von Tofacitinib in der Dosierung von 5 mg BID (mit und ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat (MTX)) gegenüber Adalimumab mit MTX, gemessen anhand des *American College of Rheumatology*-Kriteriums mit einer ≥ 50 % Verbesserung (ACR 50) der Ansprechraten nach 6 Monaten. 2. Vergleich der Wirksamkeit einer Tofacitinib 5 mg Monotheraphie gegenüber einer Tofacitinib 5 mg Kombinationstherapie, gemessen anhand von ACR 50 Ansprechraten nach 6 Monaten. **Sekundäre Ziele:** 1. Vergleich der Wirksamkeit von Tofacitinib in der Dosierung von 5 mg BID in der Monotherapie gegenüber der Kombinationstherapie aus Tofacitinib in der Dosierung von 5 mg BID und MTX, gemessen anhand des *Disease Activity Score 28-4* (DAS28-4) *C-Reactive Protein* (CRP), des DAS28-4 *Erythrocyte Sedimentation Rate* (ESR), ACR Kriterium ≥ 20 %-Verbesserung (ACR 20) und ≥ 70 %-Verbesserung (ACR 70), der *Low Disease Activity* (LDA), des *Simplified Disease Activity Index* (SDAI), des *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) und Remissionsraten nach 6 Monaten. 2. Vergleich der Wirksamkeit von Tofacitinib in der Dosierung von 5 mg BID mit und ohne MTX gegenüber Adalimumab mit MTX zur Behandlung von Anzeichen und Symptomen einer rheumatoiden Arthritis, gemessen anhand des ACR 20, ACR 70, LDA, SDAI, CDAI, DAS28-4 (ESR), DAS28-4 (CRP) und Remissionsraten nach 6 Monaten. 3. Vergleich der Effekte aller in der Studie erhobenen *Health Outcome*-Parameter wie etwa des *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI), des *Short-Form-36 Health Survey* (SF-36), des *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI), des *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D), und des *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* (FACIT-F); wie es für das jeweilige spezifische *Outcome* nach 6 Monaten zweckmäßig ist. 4. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Tofacitinib in der Dosierung von 5 mg BID gegenüber Adalimumab. 5. Bewertung der Rate an unerwünschten Ereignissen, Reaktionen an der Injektionsstelle, und Entwicklung von Zoster-ähnlichen Läsionen nach der Impfung. 6. Bewertung der Rate an klinischen Herpes Zoster-Ereignissen je Behandlungsgruppe nach Beginn der Studienbehandlungen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Weitere Ziele: Die Ziele hinsichtlich der Wirksamkeit und der *Health Outcomes* wurden auch zu anderen Untersuchungszeitpunkten nach Studienbeginn bewertet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktivkontrollierte, parallele nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase IIIb/IV im *Triple-Dummy-Design* mit einer Laufzeit von einem Jahr. Das Zuteilungsverhältnis zu den jeweiligen Behandlungsgruppen betrug 1:1:1 (Gruppe 1: Tofacitinib 5 mg Monotherapie; Gruppe 2: Tofacitinib 5 mg + Methotrexat; Gruppe 3: Adalimumab 40 mg + Methotrexat).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Veränderungen bezüglich der Durchführung der Studie:** Es gab insgesamt fünf Amendments zum Studienprotokoll, von welchen lediglich Amendment 2 Auswirkungen auf die Durchführung und/oder das Design der Studie hatte. Das Amendment 2, welches am 23. September 2014 implementiert wurde, enthält die Anpassung des CRP-Einschlusskriteriums von > 7 mg/L zu > 3 mg/L, das Hinzufügen eines Dosierungstagebuch und die Entfernung der Voraussetzung für eine Urinanalyse, den rheumatoiden Faktor und das antizyklische citrullinierte Peptid (ACPA) bei der *Follow-up*-Visite. Nachfolgend die fünf Amendments im Detail: **Amendment 1 (26. August 2014)** • Hinzufügen von Anhang 6 für protokollspezifische Anforderungen der in Deutschland, Ungarn, Litauen, Lettland, Rumänien, Spanien und Großbritannien eingeschriebenen Patienten. Spezifische Selektionskriterien (Voraussetzung der Empfängnisverhütung sechs Monate nach Beendigung des doppel-verblindeten Studienmedikamentes) und zusätzliche Labortests (Lymphozyten-*Subset*-Tests) und Wiederholung des quantiFERON-Gold®™-Tests am Studienende (nur in Lettland) auf Anfrage der zuständigen Behörden jedes Landes. **Amendment 2 (23. September 2014)** • Hinzufügen der Tschechischen Republik und Estland zu den spezifischen Anforderungen, welche in Anhang 6 beschrieben sind, gemäß des Antrages der zuständigen Behörde. • Erklärungen hinsichtlich der *Disease-Modifying Antirheumatic Drug* (DMARD) *Wash-out*-Perioden. • Anpassung des CRP-Einschlusskriteriums. • Hinzufügen des Reviews eines Dosierungstagebuch • Hinzufügen eines Stuhl-Parasiten-Tests für Patienten in Peru. • Entfernung der Urinanalyse, des rheumatoiden Faktors und des ACPA bei der *Follow-up*-Visite. • Konkretisierung, dass im Fall eines positiven Schwangerschaftstests der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden musste. • Hinzufügen einer Orientierungshilfe, wann die Verabreichung des Zoster-Impfstoffes hinausgezögert werden darf. • Bereitstellung weiterer Informationen hinsichtlich der Testung auf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Herpes Zoster. **Amendment 3 (28. Oktober 2014)** • Hinzufügen von Kroatien zu den in Anhang 6 genannten spezifischen Anforderungen gemäß des Antrages des Ethikkomitees Kroatiens. **Amendment 4 (14. November 2014)** • Hinzufügen von Polen zu den in Anhang 6 genannten spezifischen Anforderungen zu Verhütungsmitteln gemäß des Antrages der zuständigen Behörde in Polen. **Amendment 5 (09. Juli 2015)** • Hinzufügen von zusätzlichen Informationen bezüglich der Zulassungsanträge (*Market Authorization Application*) bei der *European Medicines Agency* (Ausschuss für Humanarzneimittel) gemäß der zuständigen Behörde in Deutschland. **Veränderungen bezüglich der geplanten Analyse:** Für die Analyse der kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte wurde die unstrukturierte Kovarianz für den zufälligen Effekt im *Mixed-Effect-Modell of repeated measurements* (MMRM) aufgrund von Konvergenzproblemen in eine autoregressive Struktur erster Ordnung geändert. Für die Sensitivitätsanalyse von ACR 50, die auf einem allgemeinen linearen *Mixed-Effect-Modell* basiert, wurde die unstrukturierte Korrelation zwischen Beobachtungen innerhalb eines Patienten aufgrund von Konvergenzproblemen auf einen zufälligen Schnittpunkt auf Patientenlevel verändert. Die LDA-Endpunkte DAS28-4 (CRP) $\leq$ 3,2 und DAS28-4 (ESR) $\leq$ 3,2 wurden im Protokoll und im SAP fälschlicherweise als DAS28-4 (CRP) < 3,2 und DAS28-4 (ESR) < 3,2 angegeben. Die Ergebnisse in diesem Studienbericht basieren alle auf den richtigen Definitionen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/ Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** 1. Nachweis einer persönlich unterzeichneten und datierten Einverständniserklärung, aus der hervorgeht, dass der Patient (oder ein rechtlich anerkannter Vertreter) über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde. 2. Mindestens 18 Jahre oder älter zum Zeitpunkt des *Screenings.* 3. $\geq$ 4 empfindliche/druckschmerzhafte Gelenke und $\geq$ 4 geschwollene Gelenke (bei Erfassung von 28 Gelenken) zum Zeitpunkt des *Screenings* und Studienbeginns/zweite Visite. 4. *Screening* CRP $\geq$ 3 mg/L im Zentrallabor. 5. Nachweis einer unter Methotrexat unzureichend kontrollierten moderaten bis schweren rheumatoiden Arthritis. 6. Punktzahl $\geq$ 6 der 2010 ACR-*European League Against Rheumatism* (EULAR) Klassifikationskriterien für rheumatoide Arthritis. 7. Vorliegen der Klasse I, II oder III der ACR-Kriterien (1991

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Revised Criteria for Global Functional Status) bei rheumatoider Arthritis, wobei gewöhnliche Aktivitäten der Selbstpflege, wie Ankleiden, Essen, Baden, Körperpflege, Toilettengang; nebenberufliche (Erholung und/oder Freizeit) und berufliche (Arbeit, Schule, Haushalt) Tätigkeiten patientenbezogen sowie alters- und geschlechtsspezifisch waren: a) Klasse I: Vollständig in der Lage, gewöhnliche Tätigkeiten des täglichen Lebens (Selbstpflege, berufliche und nebenberufliche Tätigkeiten) durchzuführen. b) Klasse II: In der Lage gewöhnliche Selbstpflege und berufliche Tätigkeiten durchzuführen, aber eingeschränkt bei nebenberuflichen Aktivitäten. c) Klasse III: In der Lage, gewöhnliche selbstpflegerische Tätigkeiten auszuführen, aber eingeschränkt bei beruflichen und nebenberuflichen Aktivitäten. 8. Erhalt eines MTX-Behandlungsregimes ununterbrochen für mindestens vier Monate vor der *Screening*-Visite sowie Einnahme einer stabilen wöchentlichen Dosis von MTX (oral) mit ergänzender Fol- oder Folinsäure für mindestens sechs Wochen vor Studienbeginn/zweiter Visite (die Umstellung von parenteraler auf orale Gabe von MTX erfordert ebenfalls die „Stabilisierung“ über diesen Zeitraum hinweg): a) MTX-Dosierungen von weniger als 15 mg/Woche waren nur erlaubt, wenn eine Intoleranz oder Toxizität höherer Dosen dokumentiert war. b) MTX-Dosierungen von mehr als 25 mg/Woche waren unter allen Umständen nicht erlaubt. c) Folsäure-Dosierungen sollten mindestens 5 mg/Woche betragen, Folinsäure-Dosierungen mindestens 2,5 mg/Woche. d) Der Patient musste ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf MTX aufweisen, welches als Vorhandensein einer hinreichend verbleibenden Krankheitsaktivität definiert war, um die Einschlusskriterien zu erfüllen. 9. Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter. 10. Männer und Frauen im gebärfähigen Alter und mit Risiko einer Schwangerschaft mussten zugestimmt haben, zwei hochwirksame empfängnisverhütende Methoden während der Studie sowie für mindestens drei Monate nach der letzten Dosis der zugeordneten Behandlung zu verwenden. Weitere spezifische Anforderungen für bestimmte Länder sind im Anhang 6 hinterlegt. 11. Weibliche Patienten, die kein gebärfähiges Potenzial besaßen, mussten z.B. eines der folgenden Kriterien erfüllen: a) Dokumentierte Hysterektomie und/oder bilaterale Oophorektomie. b) Medizinisch bestätigtes Ovarialversagen. c) Postmenopausaler Status: Beendigung regelmäßiger Menstruationen für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate ohne andere pathologische oder physiologische Ursachen sowie das Aufweisen eines Serumfollikel-stimulierenden-Hormon (FSH)-Levels innerhalb des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Laborreferenzbereiches bei postmenopausalen Frauen. 12. Negativer Nachweis für eine aktive Tuberkulose oder eine unzureichend behandelten Tuberkulose-Infektion (aktiv oder latent), welches wie folgt nachgewiesen wurde: a) Negativer QuantiFERON Gold®™ *In-Tube*-Test zum Zeitpunkt des *Screenings.* • Dieser war erforderlich, es sei denn, der Patient wurde gegen eine aktive oder latente Tuberkulose adäquat behandelt oder ein QuantiFERON Gold®™ *In-Tube*-Test wurde innerhalb von drei Monaten vor dem *Screening* durchgeführt und dokumentiert. • Ein negativer Tuberkulin-Hauttest zeichnete sich durch eine Länge von < 5 mm aus und konnte den QuantiFERON Gold®™ *In-Tube*-Test nur dann ersetzen, wenn das Zentrallabor nicht in der Lage war, den Test durchzuführen oder das Testergebnis nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Versuchen als unklar gemeldet wurde. • Es wurde dringend empfohlen, dass Patienten mit einer vorhergehenden Bacille Calmette Guérin-Impfung mit dem QuantiFERON Gold®™ *In-Tube*-Test getestet werden. b) Thorax-Röntgenaufnahme (oder ein Computertomografie-Scan des Brustkorbes, wenn verfügbar) zum Zeitpunkt des *Screenings* ohne Auffälligkeiten für eine aktive Tuberkulose-Infektion, sofern nicht eine dokumentierte Untersuchung von innerhalb drei Monaten vor dem *Screening* vorlag. c) Keine Vorgeschichte einer Tuberkulose-Infektion, es sei denn einer der nachfolgenden Aufzählungen war dokumentiert: • Patient mit vorheriger oder derzeit latenter Tuberkulose wies keine Evidenz für eine aktive Erkrankung auf und vollzog oder beendete eine adäquate Therapie gegen die latente Tuberkulose in einem Umfeld, in welchem die Rate für eine primäre multiresistente Tuberkulose-Infektion unter 5 % lag und die Thorax-Röntgenaufnahme, welche zum Zeitpunkt des *Screenings* oder innerhalb drei Monate vor dem *Screening* durchgeführt und dokumentiert wurde, auf keine aktive Tuberkulose hindeutete. • Patient mit vorhergehender aktiver Tuberkulose wies keine gegenwärtige aktive Erkrankung auf und beendete eine adäquate Therapie gegen die aktive Tuberkulose und die Thorax-Röntgenaufnahme, welche zum Zeitpunkt des *Screenings* oder innerhalb drei Monate vor dem *Screening* durchgeführt und dokumentiert wurde, war negativ für eine aktive Erkrankung. 13. Patienten, die bereit und in der Lage waren, geplante Visiten, den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsplan, Labortests und andere studienbezogene Abläufe einzuhalten. 14. Spezifische Kriterien für die Verabreichung des Zoster-Impfstoffes: a) Verabreichung nur an geeignete Patienten und Standorten/in geeigneten Ländern. b) Nur bei Patienten ≥ 50 Jahre alt zum Zeitpunkt des *Screenings.* **Ausschlusskriterien** 1. Patienten (Prüfärzte, Mitarbeiter, Angestellte bei Pfizer) und deren Familienangehörige, die direkt an der Begleitung/Durchführung der Studie beteiligt waren. 2. Patienten, die eine Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber MTX hatten, die eine schwerwiegende Toxizität bei der Verabreichung von MTX erfuhren oder die jegliche Kontraindikation bei der Behandlung mit MTX gemäß lokaler Zulassung zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis aufwiesen. 3. Patienten mit Herzversagen der Klasse III oder IV (gemäß dem Klassifikationssystem der *New York Heart Association*) oder jegliche andere Kontraindikation für die Behandlung mit Adalimumab. 4. Schwangere oder stillende Patientinnen; Männer und Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind zwei hochwirksame empfängnisverhütende Methoden während der Studienzeit sowie für mindestens drei Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments anzuwenden. Weitere spezifische Anforderungen für bestimmte Länder sind im Anhang 6 hinterlegt. 5. Patienten mit Infektionen oder einer Vorgeschichte an Infektionen: a) Jegliche Infektion, welche eine Behandlung innerhalb zwei Wochen vor Studienbeginn/zweite Visite erforderte. b) Jegliche Infektion innerhalb von sechs Monaten vor dem *Screening*, welche eine Krankenhauseinweisung oder eine parenterale antimikrobielle Therapie erforderte oder als opportunistische Infektion (OI) oder vom Prüfarzt als klinisch signifikant beurteilt wurde. c) Infizierte Gelenkprothese zu jeder Zeit, mit der Prothese immer noch in situ. d) Wiederkehrender (mehr als ein Auftreten) Herpes Zoster oder gestreuter Herpes Zoster oder Herpes Simplex (einmaliges Auftreten). e) Patienten mit HIV. f) Patienten mit Hepatitis B: Patienten, die HBsAg negativ aber HBcAb positiv waren, mussten weiter auf HBsAb getestet werden. War der HBsAb-Test negativ, folgte der Ausschluss aus der Studie. g) Patienten mit Hepatitis C (HCV Abs). Ausnahme: HCV Ab oder HCV RNA negativ. h) Patienten mit aktiver Tuberkulose-Infektion oder vorhergehend aktiver oder latenter Tuberkulose, welche unzureichend behandelt wurde oder nicht dokumentiert werden konnte. 6. Patienten mit aktuell vorliegendem oder vorhergehendem malignem Tumor, mit der Ausnahme von adäquat behandelten oder herausgeschnittenen nichtmetastatischen Basalzell- oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Plattenepithel-Karzinomen der Haut oder Zervixkarzinomen in situ. 7. Patienten mit unkontrollierten, klinisch signifikanten anormalen Laborparametern oder einer der folgenden anormalen Laborparameter: a) Nachweis einer hämatopoetischen Störung oder Hämaglobin < 9 g/dL. b) Absolute Lymphozyten-Anzahl < 0,75 x 10^9/L (< 750 mm^3). c) Absolute Neutrophilen-Anzahl < 1,2 x 10^9/L (< 1.200 mm^3). d) Plättchen-Anzahl < 100 x 10^9/L (< 100.000 mm^3). e) Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 1,5-fach über Normalbereich (ULN). f) Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 40 mL/Minute unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel. 8. Teilnahme an anderen Studien mit Prüfsubstanzen (Phase 1 bis 4) innerhalb vier Wochen oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger war) nach dem Absetzen der Prüfsubstanz vor Beginn dieser Studie und/oder während der Studienteilnahme, sofern keine weiteren Einschränkungen für die Wirkstoffklasse galten. 9. Patienten, die jegliche verbotene Begleitmedikation oder Nahrungsergänzungsmittel benötigten oder erhielten, einschließlich: a) Patienten, die innerhalb sechs Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (oder der Gabe des Zoster-Impfstoffes), Lebendimpfstoff oder attenuierten Lebendimpfstoff erhielten oder dies während der Behandlung oder innerhalb sechs Wochen nach Beendigung der Studienmedikation planten, mit der Ausnahme des Zoster-Impfstoffes laut Protokoll. b) Vorangegangene Behandlung mit Tofacitinib. c) Versagen einer TNFi-Therapie aufgrund von fehlender Wirksamkeit oder des Vorliegens eines TNFi spezifischen unerwünschten Ereignisses. d) Patienten, die vorhergehend eine Adalimumab-Therapie erhielten. e) Patienten, die mit biologischen oder nicht-biologischen DMARDs, einschließlich Antimalarien) außer MTX in ihrer spezifischen *Wash-out*-Phase bei Studieneintritt behandelt wurden. f) Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, mit der Ausnahme von oralen Kortikosteroiden mit niedriger Dosis äquivalent zu ≤ 10 mg Prednison pro Tag oder äquivalent für vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. g) Patienten, die innerhalb vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation intraartikuläre, intramuskuläre oder intravenöse Kortikosteroide erhalten haben. h) Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Medikamenten benötigen, welche starke Inhibitoren der CYP3A4 sind, sowohl moderate Inhibitoren von CYP3A4 als auch starke Inhibitoren von CYP2C19 und starke CYP-Induktoren darstellen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10. Patienten mit einer Untersuchung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms, welches klinisch signifikante Anomalien mit der Erfordernis einer dringenden Behandlung zeigte (z.B. akuter Myokardinfarkt, schwerwiegende Tachy- oder Bradyarrhythmien) oder welches auf eine schwerwiegende Herzkrankheit (z.B. Kardiomyopathie, schwerwiegende angeborene Herzkrankheit, Niederspannung) hinwies. 11. Patienten, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn/zweite Visite ein signifikantes Trauma oder chirurgischen Eingriff hatten. 12. Patienten mit jeglicher rheumatoiden Autoimmunkrankheit, außer der rheumatoiden Arthritis oder dem Sjögren Syndrom. 13. Personen, die der Klasse IV der ACR-Kriterien (1991 *Revised Criteria for Global Functional Status*) bei rheumatoider Arthritis entsprachen (z.B. limitiert in ihrer Fähigkeit der Selbstpflege sowie bei nebenberuflichen und beruflichen Tätigkeiten. 14. Patienten mit lymphoproliferativen Störungen (z.B. Epstein-Barr-Virus), einer Vorgeschichte eines Lymphoms, Leukämie oder Anzeichen und Symptome, die auf eine aktuelle lymphatische Erkrankung hindeuteten. 15. Alkohol- oder Drogenmissbrauch, es sei denn in vollständiger Remission seit mehr als sechs Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes. 16. Andere schwere akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Erkrankungen oder Laboranomalien, die das mit der Studienbeteiligung oder der Administration der Studienmedikation verbundene Risiko erhöhen oder möglicherweise die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen und, nach Beurteilung des Prüfarztes, den Patienten für den Studieneintritt ungeeignet machten. 17. Spezifische Ausschlusskriterien für die Verabreichung des Zoster-Impfstoffes an geeignete Patienten: a) Vorausgegangene Verabreichung jegliches Zoster-Impfstoffes. b) Vorausgegangene anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion auf Gelantine, Neomycin oder jeden anderen Bestandteil des Impfstoffes. c) Patienten, die < 140 lbs oder < 63 kg wiegen und mehr als 20 mg/Woche von MTX erhalten, waren für die Verabreichung des Zoster-Impfstoffes ungeeignet. d) Patienten mit klinischem- oder Labornachweis einer nicht näher bezeichneten zellulären Immunschwäche. e) Vorausgegangene schwere unerwünschte Nebenwirkung, die mit dem Impfstoff in Verbindung steht. f) Vorgeschichte des Guillain-Barre-Syndrom. g) Patienten, die chronisch Aciclovir, Famciclovir oder Valaciclovir einnahmen, mussten die Einnahme dieser Medikamente mindestens 24 Stunden vor der Verabreichung des Zoster-Impfstoffes unterbrechen. Diese Medikamente durften für mindestens zwei Wochen nach der Verabreichung des Impfstoffes nicht eingenommen werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweite Studiendurchführung in 25 Ländern (Argentinien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Kanada, Chile, Tschechische Republik, Estland, Israel, Lettland, Litauen, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Korea, Rumänien, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, Thailand,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Türkei, Großbritannien und USA) an 199 Zentren (multizentrisch).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionen (Geplante Anzahl an Patienten/Zahl randomisierter Patienten) • Tofacitinib 5 mg-Tablette (oral) BID + Placebo MTX (vorangegangene Dosis – bis zu 25 mg/Woche) oral jede Woche + Placebo Adalimumab 40 mg SC jede 2. Woche (n=360/386) • Tofacitinib 5 mg-Tablette (oral) BID + MTX (vorangegangene Dosis – bis zu 25 mg/Woche) oral jede Woche + Placebo Adalimumab 40 mg SC jede 2. Woche (n=360/378) • Placebo Tofacitinib 5 mg-Tablette (oral) BID + MTX (vorangegangene Dosis – bis zu 25 mg/Woche) oral jede Woche + Adalimumab 40 mg SC jede 2. Woche (n=360/388) **Auswahl und Zeitpunkt der Dosierung** • Tofacitinib (oder das passende Placebo): Orale Einnahme einer Tablette zweimal täglich (morgens und abends) mit ca. 12 Stunden Abstand; die Tabletten konnten mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden, anders als an Studienvisitentagen, welche nüchtern erfolgen mussten. • Adalimumab (oder das passende Placebo): Injektion einmal alle zwei Wochen; in den Wochen, in denen Visiten terminiert waren, sollte die Injektion nach erfolgter Visite verabreicht werden. • MTX (oder das passende Placebo): Einnahme der Anzahl an 2,5 mg Kapseln, die der stabilen Dosis entsprachen, welche der Patient vor dem Studienbeginn eingenommen hatte. Die Kapseln sollten einmal pro Woche (am selben Tag und jeweils etwa zur gleichen Zeit) eingenommen werden, es sei denn eine Dosisaufteilung war notwendig, um Unverträglichkeiten zu bewältigen. • Die jeweiligen Placebos waren identisch im Aussehen und in der Verabreichung zu den aktiven Substanzen. Jeder Patient erhielt die gleiche Menge an Studienmedikationen, wodurch die doppelblinde Studiendurchführung gewährleistet wurde. Der Zoster-Impfstoff wurde an geeignete Patienten in geeigneten Zentren/Ländern an Visite 1 (Tag 28) verabreicht, wenn dies vom Prüfarzt als zweckmäßig erachtet wurde.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Ziele:** • ACR 50 nach 6 Monaten: Ein Ansprechen bzgl. des ACR 50 liegt vor, wenn der Patient eine mindestens 50%-ige Verbesserung der Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke erfährt sowie jeweils mind. eine 50%-ige Verbesserung in mind. 3 der 5 weiteren Einzelkomponenten: Die spezifischen Komponenten der ACR-Bewertungen, die in dieser Studie verwendet wurden, sind: • <u>Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken):</u> 28 Gelenke wurden von einem Spezialisten untersucht, um die Anzahl an Gelenken, die empfindlich oder druckschmerzhaft sind, zu bestimmen. Die Reaktion auf Druck/Bewegung jedes Gelenkes wurde unter Verwendung der folgenden Skala

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bewertet: Anwesend/abwesend/nicht durchgeführt/nicht anwendbar (verwendet für künstliche Gelenke). Zu den 28 Gelenken, die bewertet wurden, gehörten die Schultern, Ellbogen, Handgelenke, metakarpophalangeale Gelenke, proximale interphalangeale Gelenke und Knie. Künstliche Gelenke wurden nicht beurteilt. • Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken): Die Gelenke wurde unter Verwendung der folgenden Skala ebenso hinsichtlich einer Schwellung bewertet: Anwesend/abwesend/nicht durchgeführt/nicht anwendbar (verwendet für künstliche Gelenke). Zu den 28 Gelenken, die bewertet wurden, gehörten die Schultern, Ellbogen, Handgelenke, metakarpophalangeale Gelenke, proximale interphalangeale Gelenke und Knie. Künstliche Gelenke wurden nicht beurteilt. • Patientenbewertung von Arthritis-Schmerzen (visuelle Analogskala [VAS]): Die Patienten beurteilten die Schwere ihrer Arthritis-Schmerzen anhand einer 100 mm VAS. Die Markierung auf der Skala zwischen 0 (keine Schmerzen) und 100 (schwerste Schmerzen) entspricht dabei der Stärke ihrer Schmerzen. • Globale Patientenbeurteilung der Arthritis (VAS): Die Patienten beantworteten folgende Frage: „Wenn alle Art und Weisen, wie sich Ihre Arthritis auf Sie auswirkt, beachtetet werden, wie fühlen Sie sich heute?" Die Antwort des Patienten wurde unter Verwendung einer 100 mm VAS erfasst. • Die globale Beurteilung von Arthritis (VAS) des Arztes: Der Prüfarzt beurteilte, wie sich die Arthritis zum Zeitpunkt der Visite bemerkbar machte. Dies war eine Auswertung, die auf den Krankheitszeichen des Patienten, der Funktionsfähigkeit und der körperlichen Untersuchung beruht und unabhängig von der globalen Beurteilung der Arthritis durch den Patienten war. Die Antwort des Prüfarztes wurde anhand einer 100 mm VAS dokumentiert. • C-reaktives Protein (CRP): Das CRP wurde zu definierten Zeitpunkten gemessen und in einem Zentrallabor analysiert. Es wurde bei der Berechnung mehrerer Wirksamkeitsparameter verwendet. Nach dem *Screening* wurden der Prüfarzt, weiteres Studienpersonal und das Pfizer-Studienpersonal gegenüber den Resultaten dieses Tests verblindet. • *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI): Der HAQ-DI beurteilt den Schwierigkeitsgrad, den ein Patient in der vergangenen Woche erfahren hat, anhand von acht Domänen von Alltags-Aktivitäten: Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, greifen und weitere Tätigkeiten. Jede der acht Funktionsbereiche besteht aus 2 bis 3 Items. Für jede Frage des Fragebogens können dem Schwierigkeitsgrad die Werte 0 (ohne jede Schwierigkeit), 1 (mit einigen Schwierigkeiten), 2 (mit großen Schwierigkeiten) oder 3 (nicht dazu in der Lage) vergeben werden. Jede Aktivität, die Unterstützung von einer anderen Person oder die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verwendung eines Hilfsmittels erfordert, entspricht einer Mindestpunktzahl von 2, um den eingeschränkten Funktionsstatus zu repräsentieren. Das Formular wurde vom Studienpersonal auf Vollständigkeit geprüft. **Sekundäre Ziele:** • Veränderungen des SDAI und CDAI nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn. • Veränderungen des DAS28-4 (CRP) und DAS28-4 (ESR) nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn. • Remissionsrate nach 6 Monaten, gemessen anhand ACR-EULAR (Boolean Remission), SDAI ≤ 3,3, CDAI ≤ 2,8, DAS28-4 (ESR) < 2,6 und DAS28-4 (CRP) < 2,6. • Rate an geringer Krankheitsaktivität nach 6 Monaten, beurteilt anhand des SDAI ≤ 11, CDAI ≤ 10, DAS28-4 (ESR) < 3,2 und DAS28-4 (CRP) < 3,2. • ACR 20 und ACR 70 Ansprechraten nach 6 Monaten. • Veränderungen des HAQ-DI nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn. • Prozentsatz an HAQ-DI Responder (Abnahme um mindestens 0,22) nach 6 Monaten. • Veränderungen des *Short-Form-36 Health Survey* (SF-36, 8 Domänen und 2 Komponentenscores) nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn. • Veränderungen des *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI) Fragebogens nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn. • Veränderungen des *European Quality of Life 5 Dimensions* (EuroQol EQ-5D) nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn. • Veränderungen des *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale* (FACIT-F) nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn. Andere Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zu alle anderen *Postbaseline* Visiten. <u>SF-36 (Version 2, akut)</u> Der SF-36 v2 ist ein generischer 36-Item Fragebogen zur Messung des Gesundheitszustandes. Er misst acht allgemeine Gesundheitsdomänen, die als physische und psychische Komponentenscores zusammengefasst werden können. Die Prüfung auf Vollständigkeit wurde von den Studienmitarbeitern vorgenommen. <u>WPAI</u> Dieser 6-Item Fragebogen ist spezifisch für die rheumatoide Arthritis und liefert 4 Arten an Scores: Fehlzeiten, Präsentismus (Arbeitsbeeinträchtigung/geringere Arbeitseffektivität), Arbeitsproduktivitätsverlust und Aktivitätsbeeinträchtigung. WPAI-Ergebnisse werden als Prozentsätze der Beeinträchtigung ausgedrückt, wobei ein höherer Prozentsatz mit einer größeren Beeinträchtigung und einer geringeren Produktivität einhergeht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		EQ-5D Der EQ-5D ist ein urheberrechtlich geschützter, vom Patienten auszufüllender Fragebogen, konzipiert, um die Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels fünf Domänen zu beurteilen. Darüber hinaus können Scores aus den fünf Domänen verwendet werden, um einen einzelnen Indexwert zu berechnen, der auch als *Utility-Score* bekannt ist. Die Validität und Reabilität des Fragebogens wurde in einer Reihe von Krankheitszuständen, einschließlich rheumatoider Arthritis, etabliert. Die Prüfung des Fragebogens auf Vollständigkeit wurde von den Studienmitarbeitern vorgenommen. FACIT-F Der FACIT-F ist ein vom Patient auszufüllender Fragebogen zur Beurteilung der Fatigue, bestehend aus 13 Items. Ein Score im Bereich von 0 bis 52 stellt die Ergebnisse dar. Ein höherer Score bedeutet einen besseren Patientenstatus (weniger Fatigue). Dieser Fragebogen wurde, wenn möglich, vom Patienten vor jeglichen Untersuchungen bei der Visite ausgefüllt. Die Prüfung auf Vollständigkeit wurde von den Studienmitarbeitern vorgenommen. ESR Die ESR wurde von einem lokalen Labor nach der Westergren-Methode analysiert. Das örtliche Labor berichtete die Ergebnisse an das Zentrallabor. Nach dem *Screening* wurde die Verblindung der Ergebnisse gegenüber dem Prüfarzt, weiterem Studienpersonal sowie dem Pfizer-Studienpersonal aufrechterhalten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die primäre Zielsetzung der Studie war es, (1) die nicht-Unterlegenheit von Tofacitinib und MTX gegenüber Adalimumab und MTX, (2) die nicht-Unterlegenheit der Tofacitinib-Monotherapie gegenüber Adalimumab und MTX und (3) die nicht-Unterlegenheit der Tofacitinib-Monotherapie gegenüber Tofacitinib und MTX zu zeigen; gemessen anhand der ACR 50 Ansprechraten nach sechs Monaten. Um die gesamte Typ-I-Fehlerrate bei einem Signifkanzlevel von 0,05 für die zuvor beschriebenen drei Vergleiche zu bewahren, wurde eine Bonferroni-Anpassung mit einer Typ-I-Fehlerrate von 0,0166 für jeden Vergleich vorgenommen. Anwendung folgender Annahmen: (1) Die drei Vergleiche wurden unabhängig jeweils mit einem einseitigen Alpha von 0,0083 unter Verwendung eines z-Tests für Unterschiede in Häufigkeiten durchgeführt. (2) Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 den drei Behandlungsgruppen zugeteilt. (3) Alle drei Behandlungsgruppen hatten die gleiche Ansprechrate von 35 % auf Populationsebene, somit waren etwa 1.800 behandelte Patienten (etwa 360 pro Behandlungsgruppe) erforderlich, um eine nicht-Unterlegenheit mit einer 90%-igen Power in jedem Vergleich und eine nicht-Unterlegenheitsspanne von 13 % nachzuweisen, was etwa der Hälfte der zuvor beobachteten Behandlungsdifferenz

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen Adalimumab mit MTX und Placebo mit MTX entspricht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Die Studienteilnehmer konnten zu jeder Zeit die Studie abbrechen oder jederzeit nach Ermessen des Prüfarztes oder Sponsors aufgrund von Sicherheits- oder Verhaltensgründen oder der Unfähigkeit der Einhaltung des Zeitplans der Studienvisiten oder –verfahren in allen Zentren aus der Studie genommen werden. Patienten, welche bezüglich der Dosierungsregime bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten-Perioden während der Studie eine Compliance < 80 % zeigten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Wenn ein Studienteilnehmer nicht zur Visite erschien, wurden alle Anstrengungen unternommen den Patienten zu kontaktieren und den aktuellen Status zu dokumentieren. Alle Versuche, sich mit dem Patienten in Verbindung zu setzen sowie die erhaltenen Informationen, wurden in der Patientenakte hinterlegt. In jedem Fall wurde, wenn möglich, das *Outcome* des Patienten dokumentiert. Der Prüfarzt sollte sich über den Grund des Rücktrittes erkundigen, den Patienten auffordern, alle unbenutzten Studienmedikamente zurückzugeben, den Patient für eine letzte Untersuchung aufzufordern und jegliche andauernde unerwünschte Nebenwirkungen des Patienten nachbeobachten. Wenn der Patient die Studie abbrach und auch die Zustimmung zur Offenlegung zukünftiger Informationen verweigerte, wurde dies dokumentiert und es wurden keine weiteren Auswertungen durchgeführt sowie keine zusätzlichen Daten erhoben. Der Sponsor behielt die vor der Rücknahme der Einwilligung gesammelten Daten und wertete diese aus. Wenn ein Patient länger als zwei aufeinanderfolgende Wochen das Studienmedikament (verblindet) nicht einnahm, wurde er von der Studie ausgeschlossen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zum Zeitpunkt des *Screenings* kontaktierte das Studienzentrum das *Interactive Voice Response System* (IVRS) und schrieb den Patient in die Studie ein, indem minimale Informationen (z.B. das Geburtsdatum) über den Patienten weitergegeben wurden, um die Patienten voneinander zu unterscheiden. Das Zentrum erhielt darauf eine eindeutige Identifikationsnummer für den Patienten. Nach der *Screening*-Periode wurden die geeigneten Patienten im Verhältnis 1:1:1 einem der drei Studienarme zu Studienbeginn (zweite Visite) mittels dem automatisiertem Randomisierungssystem IVRS zugeteilt. Hierbei assoziierte das System den Patienten mit der nächsten verfügbaren Behandlung laut dem Randomisierungsplan und lieferte eine Randomisierungsnummer. Das System gab dem Studienzentrum danach einen Code, der mit dem Studienmedikament in Verbindung stand, welches vorher an das Zentrum geliefert wurde und zur Ausgabe bereit stand. Dieser Code entsprach dem Studienmedikament der Behandlungsgruppe, zu der der Patient randomisiert wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Das Zuteilungsverhältnis war 1:1:1: • Tofacitinib + Placebo MTX + Placebo Adalimumab • Tofacitinib+MTX + Placebo Adalimumab

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Placebo Tofacitinib+MTX + Adalimumab
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung mittels eines *Interactive Voice Response Systems* (IVRS, automatisiertes internet- und telefonbasiertes System), durch welches die Geheimhaltung gewährleistet war.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung mittels eines *Interactive Voice Response Systems* (IVRS).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war hinsichtlich der Patienten, der Prüfärzte und des Sponsors verblindet. Die Verblindung sollte nur in Notfallsituationen aus Gründen der Patientensicherheit aufgehoben werden. Wann immer es möglich war, sollte der Prüfarzt versuchen sich mit dem Studienteam von Pfizer vor Aufhebung der Verblindung in Verbindung zu setzen. Wenn die Verblindung für einen Patienten aufgehoben war, sollte der Grund hierfür vollständig dokumentiert und im Prüfbogen (CRF) dargestellt werden. Zu jeder anderen Zeit wurden die Behandlungs- und Randomisierungsinformationen vertraulich gehalten und bis zum Abschluss der Studie dem Prüfarzt/dem Studienpersonal nicht freigegeben. Für die Überwachung der Sicherheitsdaten während der Studie (unverblindet) war ein externes *Data Monitoring Committee* (eDMC) verantwortlich. Die Erarbeitung von Berichten für das eDMC wurde nur von Personal vorgenommen, welches nicht direkt in Verbindung mit dem Studienteam stand. Jegliche Rückmeldung des DMC an das Studienteam fand nicht personenbezogen sondern verblindet statt. Auch die während der Studie überprüften Fälle des *Adjudication Review Committees* erfolgten verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe das entsprechende Placebo zu Tofacitinib, Methotrexat bzw. Adalimumab (*Triple-Dummy-Design*).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Anwendung des *Triple-Dummy-Designs* (siehe 11a). Die Verabreichung der aktiven Substanz und des entsprechenden Placebos erfolgte in der gleichen Weise und Häufigkeit. Zudem war das jeweilige Placebo nicht von der aktiven Substanz zu unterscheiden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die deskriptive Zusammenfassung von binären Variablen beinhaltete die Anzahl und Prozentzahl der Patienten, für die deskriptive Zusammenfassungen von kontinuierlichen Variablen die Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, erstes, zweites (Median) und drittes Quartil sowie das Maximum. Die binären Daten wurden zusammengefasst und ein Vergleich zwischen zwei Behandlungsgruppen anhand der Normal-Approximation für Binomialverhältnisse durchgeführt. In Abhängigkeit der durchgeführten Primär- und Sekundäranalysen wurde das 98,34 %- oder das 95 %-Konfidenzintervall gebildet. Ein *Mixed-Effect-Modell of repeated measurments* (MMRM) kam zur Anwendung, um kontinuierliche Endpunkte zu analysieren. Die festen Effekte der Behandlung, der geographischen Region, der Visiten sowie der Behandlung-bei-Visite-Interaktion wurden mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate eingeschlossen, zusammen mit dem Patient als zufälligem Effekt, mit unstrukturierter Kovarianz. Schätzungen von Mittelwerten und Mittelwertsdifferenzen zwischen den Behandlungsgruppen an jeder Visite wurden aus dem Modell abgeleitet. Für ACR 50 und andere binäre Wirksamkeitsendpunkte wurde die LOCF-Methode verwendet, um fehlende Werte in binären zusammengesetzten Endpunkten vor *Drop-out* aus jeglichem Grund zu imputieren. Nur *Postbaseline*-Werte wurden übertragen. Jeder Patient, dessen Ansprechen zu jeglicher Zeit nicht bestimmt werden konnte, sogar nach der zuvor beschriebenen Imputation, wurde zu diesem Zeitpunkt als *Non-Responder* gezählt. Das beinhaltete alle Visiten nach *drop-out* aus jeglichem Grund. Für kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte wurden keine weiteren Imputationen als die im MMRM inbegriffenen angewandt. **Primäre Zielkriterien:** Der primäre Endpunkt ACR 50 wurde nach sechs Monaten für alle drei Behandlungsgruppen auf Basis des FAS durchgeführt. Um die nicht-Unterlegenheit zu testen, wurde die Behandlungsdifferenz der ACR 50-Ansprechraten nach 6 Monaten berechnet und das zugehörige zweiseitige 98,34 %-Konfidenzintervall auf der Basis einer Normal-Approximation für die Differenz der Ansprechraten gebildet. **Sekundäre Zielkriterien:** Alle Analysen von sekundären und anderen Wirksamkeitsendpunkten basierten auf dem FAS. Ähnliche drei Behandlungsvergleiche wurden nach sechs Monaten und anderen geplanten Zeitpunkten durchgeführt. In diesen Analysen gab es keine Testung auf nicht-Unterlegenheit oder multiple Vergleichsanpassungen. Binäre Wirksamkeitsendpunkte, wie z. B. ACR 50 und Remissionsrate, wurden zu jedem *Postbaseline*-Zeitpunkt unter Verwendung der Normal-Approximation für die Differenz der Ansprechraten analysiert. Punktschätzungen und zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle der Behandlungsunterschiede wurden für jeden Zeitpunkt berechnet. Kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte, wie etwa die Veränderung des SDAI und DAS28 gegenüber Studienbeginn, wurden zu allen *Postbaseline*-Zeitpunkten unter Verwendung des MMRM analysiert. Punktschätzungen und zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle der Behandlungsunterschiede wurden zu jedem Zeitpunkt auf der Grundlage dieses Modells erstellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsparameter: Alle Sicherheitsanalysen wurden auf Basis des *Safety Analysis Set* durchgeführt. Besonderes Augenmerk wurde auf folgende Sicherheitsparameter gelegt: • Neutrophilen-Anzahl, Lymphozyten-Anzahl, Serum-Kreatinin-Spiegel, Thrombozyten-Anzahl, Leberfunktionstest, Ereignisse einer Anämie, Hyperlipidämie und Hypertonie. • Herz-Kreislauf-Sicherheits-Endpunkte, die vom *Cardiovascular Endpoint Adjudication Committee* (CV-EAC) adjudiziert wurden. • Potenziell bösartige Tumore, verdächtige Lymphadenopathie, mögliche extranodale lymphoproliferative Störung (LPD), die von Pathologen adjudiziert wurde. • Schwerwiegende Infektionen, die vom *OI-Review Committee* (OIRC) adjudiziert wurden. • Ereignisse bzgl. der Leber, die vom *Hepatic Event Review Committee* (HERC) adjudiziert wurden. • Interstitielle Lungenkrankheit (ILD), die vom *ILD Review Committee* (ILDRC) adjudiziert wurde. • Abnorme Veränderungen bzgl. der körperlichen Untersuchung im Vergleich zu Studienbeginn. Um die Rate der impfbezogenen unerwünschten Ereignisse, Reaktionen an der Injektionsstelle und Entwicklungen von Zoster-Läsionen für 42 Tage nach der Impfung zusammenzufassen, wurden deskriptive Statistiken verwendet. Die Beurteilung der Rate an klinischen Herpes Zoster Ereignissen je Behandlungsgruppe nach Beginn der Behandlung mit den Studienmedikamenten war Bestandteil der routinemäßigen Darstellung der unerwünschten Ereignisse. Zusätzliche Zusammenfassungen, die geographischen Unterschiede, den Gebrauch von DMARDs und MTX zum Zeitpunkt der Impfung betrachteten, wurden ebenso berücksichtigt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	Insgesamt wurden 1.803 Patienten auf die Eignung der Studienteilnahme überprüft, von denen sich 651 Patienten als ungeeignet herausstellten. Somit wurden 1.152 Patienten in die Studie randomisiert: • Tofacitinib + Placebo MTX + Placebo Adalimumab: n=386 • Tofacitinib+MTX + Placebo Adalimumab: n=378 • Placebo Tofacitinib+MTX + Adalimumab: n=388 Aus jeder Gruppe haben jeweils zwei Patienten die Studienmedikation nicht erhalten, woraus sich eine gesamte Anzahl von 1.146 Patienten ergibt:

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>Behandlung/Intervention erhalten haben,
c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>• Tofacitinib + Placebo MTX + Placebo Adalimumab: n=384
• Tofacitinib+MTX + Placebo Adalimumab: n=376
• Placebo Tofacitinib+MTX + Adalimumab: n=386

Die Studie wurde nach Abzug aller abgebrochenen Studienteilnehmer insgesamt von 930 Teilnehmern beendet:
• Tofacitinib + Placebo MTX + Placebo Adalimumab: n=315
• Tofacitinib+MTX + Placebo Adalimumab: n=303
• Placebo Tofacitinib+MTX + Adalimumab: n=312

Innerhalb der Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte wurden im FAS folgende Studienteilnehmer berücksichtigt:
• Tofacitinib + Placebo MTX + Placebo Adalimumab: n=384
• Tofacitinib+MTX + Placebo Adalimumab: n=376
• Placebo Tofacitinib+MTX + Adalimumab: n=386</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Ausgehend von den 1.146 Patienten, welche die Studienmedikation erhielten:
<table>
<tr><th rowspan="2">Gründe für das Abbrechen der Behandlung</th><th colspan="3">Gruppe</th></tr>
<tr><th>1</th><th>2</th><th>3</th></tr>
<tr><td>UE</td><td>21</td><td>26</td><td>36</td></tr>
<tr><td>Mangelnde Wirksamkeit</td><td>10</td><td>3</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Lost to follow-up</td><td>2</td><td>7</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Fehlendes Einverständnis</td><td>6</td><td>8</td><td>10</td></tr>
<tr><td>Tod</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Andere</td><td>28</td><td>29</td><td>18</td></tr>
<tr><td>Gesamt</td><td>69</td><td>73</td><td>74</td></tr>
</table>
Gruppe 1: Tofacitinib 5 mg Monotherapie;
Gruppe 2: Tofacitinib 5 mg + Methotrexat;
Gruppe 3: Adalimumab 40 mg + Methotrexat.</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Zwischen dem 11. September 2014 und 28. Dezember 2015 wurden insgesamt 1.152 Patienten in die Studie randomisiert. 1.146 Patienten waren in das Full Analysis Set (FAS) und 988 Patienten in das Per Protocol Analysis Set (PPAS) eingeschlossen.
Ein Follow-up fand 28 Tage nach der Visite des Studienendes statt, mindestens 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Studienmedikation (oder des Zoster-Impfstoffes, falls der Patient nach der zweiten Visite ausschied).
Zeitraum der Studiendurchführung 08/2014 – 12/2016</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder</td><td>Die Studie wurde, wie geplant, nach einem Jahr Laufzeit beendet.</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

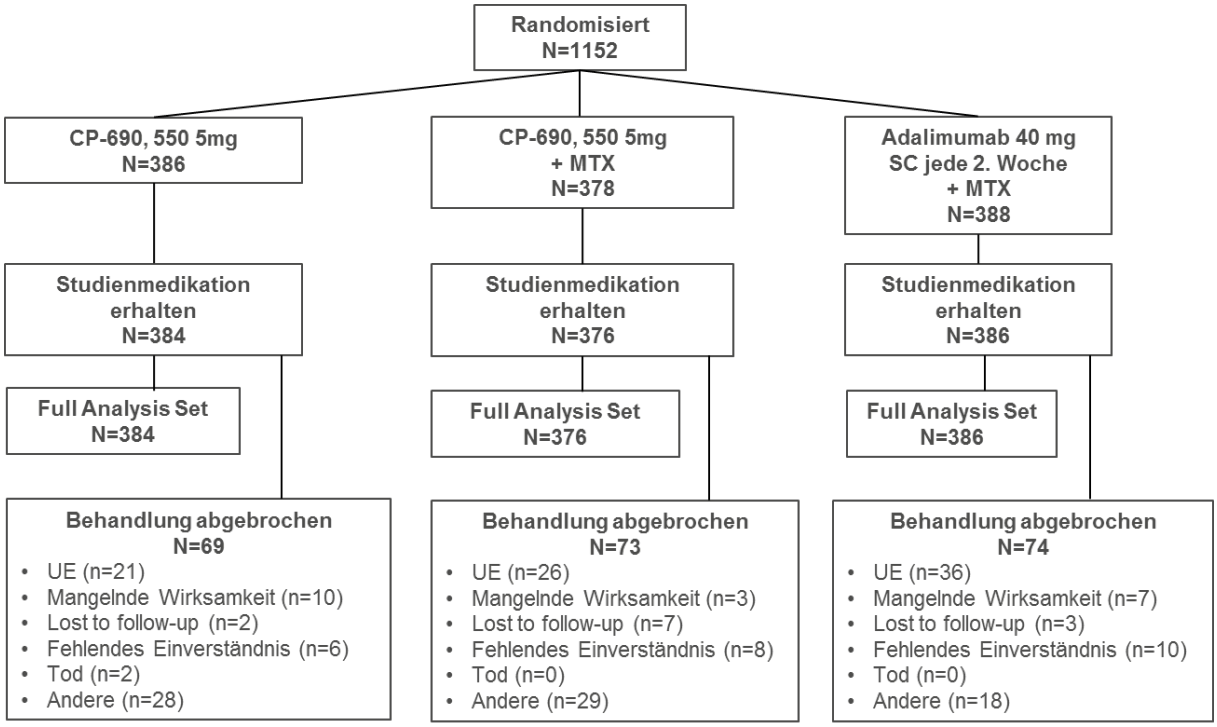


Abbildung 877: Flussdiagramm der Studie A3921187 (ORAL STRATEGY)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-237 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A3921064 (ORAL STANDARD)

Studie: A3921064 (ORAL STANDARD)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie A3921064 (ORAL STANDARD)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral, jedem Patienten wurde nach dem Screening-Besuch eine Radomisierungsnummer mit der dem Randomisierungsplan entsprechenden Behandlung zugeteilt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch den Einsatz eines zentralen, unabhängigen *Interactive Voice Response System* (IVRS) gewährleistet.

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation.

Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial der Studie beeinflussen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: „Mortalität“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „DAS28-4(ESR)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

ESR wurde nur in solchen Zentren erhoben, bei denen die Voraussetzungen für eine direkte Weiterleitung des Testergebnisses an das Zentrallabor gegeben waren, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Es ist anzunehmen, dass der hohe Anteil von Patienten, für die keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vorliegen (> 30% des FAS in den jeweiligen Studienarmen) dazu führt, dass eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips in Frage gestellt wird und dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des DAS28-4(ESR) nicht möglich ist. (A)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Wegen des Aspekts zur fraglichen Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „DAS28-4(CRP)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „EULAR-Response (ESR)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

ESR wurde nur in solchen Zentren erhoben, bei denen die Voraussetzungen für eine direkte Weiterleitung des Testergebnisses an das Zentrallabor gegeben waren, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Es ist anzunehmen, dass der hohe Anteil von Patienten, für die keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vorliegen (> 30% des FAS in den jeweiligen Studienarmen) dazu führt, dass eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips in Frage gestellt wird und dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des „EULAR-Response (ESR)“ nicht möglich ist. (A)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Wegen des Aspekts zur fraglichen Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „SDAI“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „CDAI“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Anzahl geschwollener Gelenke“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „FACIT-F“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „HAQ-DI“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Morbidität" – „WLQ"

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Der WLQ kann seinem Inhalt nach nur von Berufstätigen ausgefüllt werden. Es liegen nur für einen Anteil von deutlich weniger als 50% der Studienpatienten Werte zum WLQ vor. Nach dem Faktor „Berufstätigkeit" wurde nicht stratifiziert randomisiert. Da es schwer ist, zu beurteilen, inwieweit die Ergebnisse durch ein Verzerrungspotenzial verfälscht sein könnten, wird hier davon ausgegangen, dass dies nicht auszuschließen ist. Auch der hohe Anteil von fehlenden Werten (ca. 40-60% für Teilpopulation c)-Kombi und ca. 30-35% für Teilpopulation d)-Kombi in den jeweiligen Studienarmen) führt dazu, dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des WLQ nicht möglich ist. (A)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Wegen der Aspekte zur fraglichen Umsetzung des ITT-Prinzips und dem hohen Anteil fehlender Werte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „MOS Schlafscore“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Lebensqualität“ – „SF-36“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“, „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (A)

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

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Alle Sicherheits-Endpunkte („Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“, „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) wurden nach MedDRA, Version 19.1, kodiert. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der Safety Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. (A)

Tabelle 4-238 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A3921187 (ORAL STRATEGY)

Studie: A3921187 (ORAL STRATEGY)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie A3921187 (ORAL STRATEGY; 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)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktivkontrollierte klinische Studie im Parallelgruppendesign. (B)

1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der geeigneten Patienten auf die drei Behandlungsarme (Tofacitinib, Tofacitinib+MTX, Adalimumab+MTX) fand im Verhältnis 1:1:1 automatisiert mittels *Interactive Voice Response System* (IVRS) nach erfolgter Screening-Periode statt. (B)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Zuweisung über ein *Interactive Voice Response System* (IVRS) gewährleistet. (B)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Über alle relevanten Endpunkte hinweg erfolgte die Berichterstattung ergebnisunabhängig. (B)

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es bestehen keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, welche zu Verzerrungen führen können. (B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral, jedem Patienten wurde nach erfolgtem Screening-Besuch eine Randomisierungsnummer mit der dem Randomisierungsplan entsprechenden Behandlung zugeteilt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch den Einsatz eines zentralen, unabhängigen *Interactive Voice Response System* (IVRS) gewährleistet. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. Durch das *Triple-Dummy-Design* waren die Prüf-bzw. Vergleichsmedikationen sowie das jeweilige zugehörige Placebo identisch im Aussehen. Des Weiteren wurden sie in gleicher Weise und Häufigkeit verabreicht. Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Darüber hinaus existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial der Studie beeinflussen könnten. (B)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: „Mortalität“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „DAS28-4(ESR)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „DAS28-4(CRP)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „EULAR-Response (ESR)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „SDAI“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „CDAI“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Anzahl geschwollener Gelenke“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „FACIT-F“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „HAQ-DI“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Morbidität“ – „WPAI“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Hauptteil der Fragen zum WPAI kann seinem Inhalt nach nur von Berufstätigen ausgefüllt werden. Es liegen nur für einen Anteil von deutlich weniger als 50% der Studienpatienten Werte zum WPAI vor. Nach dem Faktor „Berufstätigkeit“ wurde nicht stratifiziert randomisiert. Da es schwer ist, zu beurteilen, inwieweit die Ergebnisse durch ein Verzerrungspotenzial verfälscht sein könnten, wird hier davon ausgegangen, dass dies nicht auszuschließen ist. Auch der hohe Anteil von fehlenden Werten (ca. 40%) führt dazu, dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des WPAI nicht möglich ist. Für die Fragen zur „Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme“ und „Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis“ wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und die Rücklaufquote betrug > 80 % (B)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Wegen der Aspekte zur fraglichen Umsetzung des ITT-Prinzips und dem hohen Anteil fehlender Werte wird das Verzerrungspotenzial für die Fragen, die lediglich der berufstätigen Patienten betreffen, als hoch eingestuft. Die beiden Fragen zu den Beeinträchtigungen durch gesundheitsliche Probleme können insgesamt als niedrig eingestuft werden. (B)

Endpunkt: „Lebensqualität“ – „EQ-5D VAS“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Lebensqualität“ – „SF-36“

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

Endpunkt: „Sicherheit" – „Unerwünschte Ereignisse", „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)", „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse", „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" und „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten"

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. (B)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Alle Sicherheits-Endpunkte („Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“, „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) wurden nach MedDRA, Version 19.1, kodiert. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der Safety Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung der Endpunkte folgt jeweils den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher insgesamt als niedrig eingestuft. (B)

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung

Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung

Tofacitinib (XELJANZ®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung

Stand: 30.04.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 1251
Abbildungsverzeichnis ... 1260
1 Zusammenfassung der Inhalte ... 1290
2 Studienpopulationen ... 1391
3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 1397
3.1 Endpunkte – RCT ... 1400
3.1.1 Endpunkt „Mortalität“ – RCT ... 1400
3.1.1.1 Endpunkt „Gesamtmortalität“ – RCT ... 1400
3.1.1.2 Endpunkt „Morbidität“ – RCT ... 1404
3.1.1.2.1 Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten – RCT ... 1404
3.1.1.2.2 Endpunkt „DAS28-4(CRP)“ nach 12 Monaten – RCT ... 1417
3.1.1.2.3 Endpunkt „EULAR-Response“ nach 12 Monaten – RCT ... 1429
3.1.1.2.4 Endpunkt „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten – RCT ... 1450
3.1.1.2.5 Endpunkt „SDAI“ nach 12 Monaten – RCT ... 1468
3.1.1.2.6 Endpunkt „CDAI“ nach 12 Monaten – RCT ... 1480
3.1.1.2.7 Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ nach 12 Monaten – RCT ... 1492
3.1.1.2.8 Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ nach 12 Monaten – RCT ... 1501
3.1.1.2.9 Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten – RCT ... 1511
3.1.1.2.10 Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten – RCT ... 1520
3.1.1.2.11 Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten – RCT1529
3.1.1.2.12 Endpunkt „FACIT-F“ nach 12 Monaten – RCT ... 1538
3.1.1.2.13 Endpunkt „HAQ-DI“ nach 12 Monaten – RCT ... 1545
3.1.1.2.14 Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten – RCT ... 1564
3.1.1.2.15 Endpunkt „WPAI“ nach 12 Monaten – RCT ... 1573
3.1.1.2.16 Endpunkt „MOS Schlafscore“ nach 12 Monaten – RCT ... 1580
3.1.1.2.17 Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten – RCT ... 1586
3.1.1.3 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT ... 1590
3.1.1.3.1 Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – RCT ... 1590
3.1.1.4 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT ... 1626
3.1.1.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate – RCT ... 1626
3.1.1.4.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC), *Preferred Term* (PT) und Standardized MedDRA Queries (SMQ)“ bis 12 Monate – RCT ... 1630
3.1.1.4.3 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ ... 1674
3.1.1.4.3.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate – RCT ... 1674

3.1.1.4.3.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate – RCT 1678
3.1.1.4.3.3 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate – RCT 1682
3.1.1.4.3.4 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate – RCT 1686
3.1.1.4.3.5 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate – RCT 1690
3.1.1.4.3.6 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate – RCT 1694
3.1.1.4.3.7 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“ bis 12 Monate – RCT 1698
3.1.1.4.3.8 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate – RCT 1702
3.1.1.4.3.9 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ im Blut bis 12 Monate – RCT 1706
3.1.1.4.3.10 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate – RCT 1710
3.1.1.4.3.11 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate – RCT 1714
3.1.1.4.3.12 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate – RCT 1718
3.1.1.4.4 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate – RCT 1722
3.1.1.4.5 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ – RCT 1726
3.2 Subgruppenanalysen – RCT 1730
3.2.1 A priori definierte Subgruppenanalysen – RCT 1731
3.2.2 Post hoc definierte Subgruppenanalysen – RCT 1732
3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 1733

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für jede Einzelstudie sowie die Meta-Analyse auf Basis der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts gemäß IQWiG für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung 1295

Tabelle 1-2: Zusammenfassung der Endpunkte mit Signifikanz in mindestens einer Studie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder in der Meta-Analyse 1389

Tabelle 2-1: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulationen („Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung“) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1392

Tabelle 3-1: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1397

Tabelle 3-2: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ 1401

Tabelle 3-3: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1401

Tabelle 3-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1403

Tabelle 3-5: Operationalisierung des Endpunkts „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten..... 1404

Tabelle 3-6: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1405

Tabelle 3-7: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1407

Tabelle 3-8: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1412

Tabelle 3-9: Operationalisierung des Endpunkts „DAS28-4(CRP)“ nach 12 Monaten 1417

Tabelle 3-10: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „DAS28-4(CRP)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1418

Tabelle 3-11: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1419

Tabelle 3-12: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1424

Tabelle 3-13: Operationalisierung des Endpunkts „EULAR-Response“ nach 12 Monaten 1429

Tabelle 3-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EULAR-Response“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1430

Tabelle 3-15: Ergebnisse für den Endpunkt „EULAR-Response (ESR)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1432

Tabelle 3-16: Ergebnisse für den Endpunkt „EULAR-Response (CRP)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1441

Tabelle 3-17: Operationalisierung des Endpunkts „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten 1450

Tabelle 3-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1451
Tabelle 3-19: Ergebnisse für den Endpunkt „ACR70 Response“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1453
Tabelle 3-20: Ergebnisse für den Endpunkt „ACR50 Response“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1458
Tabelle 3-21: Ergebnisse für den Endpunkt „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1463
Tabelle 3-22: Operationalisierung des Endpunkt „SDAI“ nach 12 Monaten 1468
Tabelle 3-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpuntk „SDAI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1469
Tabelle 3-24: Ergebnisse für den Endpunkt „SDAI ≤ 3,3 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1470
Tabelle 3-25: Ergebnisse für den Endpunkt „SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1475
Tabelle 3-26: Operationalisierung des Endpunkts „CDAI“ nach 12 Monaten 1480
Tabelle 3-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „CDAI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1481
Tabelle 3-28: Ergebnisse für den Endpunkt „CDAI ≤ 2,8 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1482
Tabelle 3-29: Ergebnisse für den Endpunkt „CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1487
Tabelle 3-30: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ nach 12 Monaten 1492
Tabelle 3-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1493
Tabelle 3-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1494
Tabelle 3-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1499
Tabelle 3-34: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ nach 12 Monaten 1501
Tabelle 3-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1502
Tabelle 3-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1503

Tabelle 3-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1509
Tabelle 3-38: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten 1511
Tabelle 3-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1512
Tabelle 3-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1513
Tabelle 3-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1518
Tabelle 3-42: Operationalisierung des Endpunkts „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten 1520
Tabelle 3-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1521
Tabelle 3-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1522
Tabelle 3-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1527
Tabelle 3-46: Operationalisierung des Endpunkts „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten 1529
Tabelle 3-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1530
Tabelle 3-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1531
Tabelle 3-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1536
Tabelle 3-50: Operationalisierung des Endpunkts „FACIT-F“ nach 12 Monaten 1538
Tabelle 3-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „FACIT-F“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1539
Tabelle 3-52: Ergebnisse für den Endpunkt „FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1540
Tabelle 3-53: Operationalisierung des Endpunkts „HAQ-DI“ nach 12 Monaten 1545
Tabelle 3-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HAQ-DI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1546
Tabelle 3-55: Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1548

Tabelle 3-56: Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1554
Tabelle 3-57: Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1559
Tabelle 3-58: Operationalisierung des Endpunkts „WLQ“ nach 12 Monaten 1564
Tabelle 3-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1565
Tabelle 3-60: Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ – Indexscore“ nach 12 Monaten – Responderanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1566
Tabelle 3-61: Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ – Dimensionen“ nach 12 Monaten – Responderanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1568
Tabelle 3-62: Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1570
Tabelle 3-63: Operationalisierung des Endpunkts „WPAI“ nach 12 Monaten 1573
Tabelle 3-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WPAI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1574
Tabelle 3-65: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1575
Tabelle 3-66: Operationalisierung des Endpunkts „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten . 1580
Tabelle 3-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1580
Tabelle 3-68: Ergebnisse für den Endpunkt „MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1582
Tabelle 3-69: Ergebnisse für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1584
Tabelle 3-70: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten 1586
Tabelle 3-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1586
Tabelle 3-72: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1588
Tabelle 3-73: Operationalisierung des Endpunkts „SF-36“ nach 12 Monaten 1590
Tabelle 3-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1591
Tabelle 3-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Komponentenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1593
Tabelle 3-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Komponentenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1598

Tabelle 3-77: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1603

Tabelle 3-78: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen gegenüber Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1614

Tabelle 3-79: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate 1626

Tabelle 3-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1627

Tabelle 3-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1628

Tabelle 3-82: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC), *Preferred Term* (PT) und Standardized MedDRA Queries (SMQs)“ bis 12 Monate 1630

Tabelle 3-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1633

Tabelle 3-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1634

Tabelle 3-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1636

Tabelle 3-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Infektionen der oberen Luftwege“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1638

Tabelle 3-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1640

Tabelle 3-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1642

Tabelle 3-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Untersuchungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1644

Tabelle 3-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1646

Tabelle 3-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Erkrankungen des Nervensystems“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1648

Tabelle 3-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Psychiatrische Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1650

Tabelle 3-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1651

Tabelle 3-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1653

Tabelle 3-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1655

Tabelle 3-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben nach *System Organ Class* (SOC) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1656

Tabelle 3-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Zellulitis“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1657

Tabelle 3-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Husten“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1658

Tabelle 3-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Kopfschmerz“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1659

Tabelle 3-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Entzündung des Nasen- und Rachenraums“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1660

Tabelle 3-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Rheumatoide Arthritis“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1662

Tabelle 3-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Entzündung des Harnweges“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1664

Tabelle 3-103: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate“ 1674

Tabelle 3-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1674

Tabelle 3-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1675

Tabelle 3-106: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate 1678

Tabelle 3-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1678

Tabelle 3-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1679

Tabelle 3-109: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate 1682

Tabelle 3-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1682

Tabelle 3-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 1683

Tabelle 3-112: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate 1686

Tabelle 3-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1686

Tabelle 3-114: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1687

Tabelle 3-115: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate“ 1690

Tabelle 3-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1691

Tabelle 3-117: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1692

Tabelle 3-118: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate 1694

Tabelle 3-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1694

Tabelle 3-120: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1695

Tabelle 3-121: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)” bis 12 Monate 1698

Tabelle 3-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)” bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1698

Tabelle 3-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)" bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1700

Tabelle 3-124: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte" bis 12 Monate 1702

Tabelle 3-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte" bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1703

Tabelle 3-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte" bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1704

Tabelle 3-127: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte" im Blut bis 12 Monate" 1706

Tabelle 3-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte" im Blut bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1707

Tabelle 3-129: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte" im Blut bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1708

Tabelle 3-130: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie" bis 12 Monate 1710

Tabelle 3-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie" bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1711

Tabelle 3-132: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie" bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1712

Tabelle 3-133: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie" bis 12 Monate 1714

Tabelle 3-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie" bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1715

Tabelle 3-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie" bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1716

Tabelle 3-136: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie" bis 12 Monate 1718

Tabelle 3-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie" bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1718

Tabelle 3-138: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie" bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1720

Tabelle 3-139: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" bis 12 Monate 1722

Tabelle 3-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 1723

Tabelle 3-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1724

Tabelle 3-142: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ 1726

Tabelle 3-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1727

Tabelle 3-144: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1728

Tabelle 3-145: Gegenüberstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung der Studie ORAL STANDARD 1736

Tabelle 3-146: Gegenüberstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung der Studie ORAL STRATEGY 1736

Tabelle 3-147: Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung der randomisierten kontrollierten Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sowie für die Meta-Analyse 1737

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1408

Abbildung 2: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1409

Abbildung 3: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1409

Abbildung 4: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1410

Abbildung 5: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1410

Abbildung 6: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1410

Abbildung 7: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1411

Abbildung 8: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1411

Abbildung 9: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1411

Abbildung 10: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)..... 1413

Abbildung 11: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1413

Abbildung 12: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1414

Abbildung 13: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1415

Abbildung 14: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1415

Abbildung 15: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1415

Abbildung 16: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1416

Abbildung 17: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1416

Abbildung 18: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1416

Abbildung 19: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1420

Abbildung 20: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1421

Abbildung 21: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1421

Abbildung 22: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1422

Abbildung 23: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1422

Abbildung 24: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1422

Abbildung 25: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1423

Abbildung 26: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1423

Abbildung 27: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1423

Abbildung 28: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1425

Abbildung 29: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1425

Abbildung 30: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1426

Abbildung 31: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1427

Abbildung 32: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1427

Abbildung 33: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1427

Abbildung 34: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1428

Abbildung 35: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1428

Abbildung 36: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1428

Abbildung 37: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1435

Abbildung 38: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1435

Abbildung 39: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1435

Abbildung 40: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1436

Abbildung 41: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1436

Abbildung 42: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1436

Abbildung 43: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) ... 1437

Abbildung 44: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1437

Abbildung 45: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1437

Abbildung 46: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1438

Abbildung 47: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1438

Abbildung 48: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1438

Abbildung 49: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1439

Abbildung 50: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1439

Abbildung 51: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1439

Abbildung 52: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1440

Abbildung 53: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1440

Abbildung 54: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1440

Abbildung 55: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1443

Abbildung 56: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1443

Abbildung 57: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)..... 1444

Abbildung 58: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)..... 1444

Abbildung 59: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1444

Abbildung 60: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1445

Abbildung 61: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) ... 1446

Abbildung 62: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1446

Abbildung 63: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1446

Abbildung 64: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1447

Abbildung 65: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1447

Abbildung 66: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1447

Abbildung 67: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1448

Abbildung 68: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1448

Abbildung 69: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1448

Abbildung 70: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1449

Abbildung 71: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1449

Abbildung 72: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1449

Abbildung 73: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1454

Abbildung 74: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1455

Abbildung 75: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1455

Abbildung 76: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1456

Abbildung 77: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1456

Abbildung 78: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1456

Abbildung 79: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1457

Abbildung 80: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1457

Abbildung 81: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1457

Abbildung 82: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1459

Abbildung 83: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1459

Abbildung 84: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1460

Abbildung 85: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1461

Abbildung 86: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1461

Abbildung 87: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1461

Abbildung 88: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1462

Abbildung 89: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1462

Abbildung 90: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1462

Abbildung 91: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1464

Abbildung 92: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1464

Abbildung 93: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1465

Abbildung 94: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1466

Abbildung 95: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1466

Abbildung 96: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1466

Abbildung 97: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1467

Abbildung 98: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1467

Abbildung 99: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1467

Abbildung 100: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1471

Abbildung 101: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1472

Abbildung 102: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1472

Abbildung 103: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1473

Abbildung 104: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1473

Abbildung 105: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1473

Abbildung 106: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1474

Abbildung 107: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1474

Abbildung 108: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1474

Abbildung 109: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1476

Abbildung 110: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1476

Abbildung 111: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1477

Abbildung 112: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1478

Abbildung 113: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1478

Abbildung 114: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1478

Abbildung 115: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1479

Abbildung 116: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1479

Abbildung 117: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1479

Abbildung 118: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1483

Abbildung 119: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1484

Abbildung 120: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1484

Abbildung 121: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1485

Abbildung 122: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1485

Abbildung 123: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1485

Abbildung 124: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1486

Abbildung 125: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1486

Abbildung 126: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1486

Abbildung 127: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1488

Abbildung 128: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1488

Abbildung 129: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1489

Abbildung 130: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1490

Abbildung 131: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1490

Abbildung 132: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1490

Abbildung 133: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1491

Abbildung 134: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1491

Abbildung 135: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1491

Abbildung 136: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1496

Abbildung 137: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1496

Abbildung 138: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte))“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1496

Abbildung 139: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1497

Abbildung 140: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1497

Abbildung 141: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1497

Abbildung 142: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) . 1498

Abbildung 143: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1498

Abbildung 144: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) ... 1498

Abbildung 145: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mean Difference) – keine Imputation 1500

Abbildung 146: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 1500

Abbildung 147: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1505

Abbildung 148: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1505

Abbildung 149: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1505

Abbildung 150: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1507

Abbildung 151: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1507

Abbildung 152: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1507

Abbildung 153: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1508

Abbildung 154: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1508

Abbildung 155: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1508

Abbildung 156: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mean Difference) – keine Imputation 1510

Abbildung 157: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 1510

Abbildung 158: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1515

Abbildung 159: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1515

Abbildung 160: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“)“ für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1515

Abbildung 161: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1516

Abbildung 162: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1516

Abbildung 163: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1516

Abbildung 164: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1517

Abbildung 165: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1517

Abbildung 166: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1517

Abbildung 167: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation..... 1519

Abbildung 168: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 1519

Abbildung 169: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1523

Abbildung 170: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1524

Abbildung 171: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)..... 1524

Abbildung 172: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) ... 1525

Abbildung 173: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1525

Abbildung 174: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1525

Abbildung 175: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1526

Abbildung 176: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1526

Abbildung 177: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1526

Abbildung 178: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)..... 1532

Abbildung 179: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1533

Abbildung 180: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)..... 1533

Abbildung 181: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1534

Abbildung 182: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1534

Abbildung 183: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)..... 1534

Abbildung 184: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1535

Abbildung 185: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1535

Abbildung 186: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)..... 1535

Abbildung 187: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)..... 1541

Abbildung 188: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1542

Abbildung 189: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)..... 1542

Abbildung 190: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1543

Abbildung 191: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1543

Abbildung 192: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1543

Abbildung 193: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1544

Abbildung 194: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1544

Abbildung 195: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1544

Abbildung 196: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1550

Abbildung 197: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1550

Abbildung 198: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1550

Abbildung 199: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1552

Abbildung 200: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1552

Abbildung 201: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1552

Abbildung 202: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1553

Abbildung 203: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1553

Abbildung 204: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1553

Abbildung 205: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1555

Abbildung 206: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1556

Abbildung 207: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1556

Abbildung 208: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1557

Abbildung 209: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1557

Abbildung 210: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1557

Abbildung 211: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1558

Abbildung 212: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1558

Abbildung 213: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1558

Abbildung 214: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1560

Abbildung 215: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1561

Abbildung 216: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1561

Abbildung 217: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1562

Abbildung 218: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1562

Abbildung 219: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1562

Abbildung 220: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1563

Abbildung 221: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1563

Abbildung 222: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1563

Abbildung 223: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1594

Abbildung 224: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1595

Abbildung 225: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI). 1595

Abbildung 226: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1596

Abbildung 227: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1596

Abbildung 228: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1596

Abbildung 229: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1597

Abbildung 230: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1597

Abbildung 231: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1597

Abbildung 232: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1599

Abbildung 233: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1600

Abbildung 234: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI). 1600

Abbildung 235: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1601

Abbildung 236: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1601

Abbildung 237: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation) 1601

Abbildung 238: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1602

Abbildung 239: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1602

Abbildung 240: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF) 1602

Abbildung 241: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1606

Abbildung 242: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1606

Abbildung 243: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1606

Abbildung 244: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1607

Abbildung 245: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1607

Abbildung 246: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1607

Abbildung 247: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1608

Abbildung 248: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1608

Abbildung 249: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1608

Abbildung 250: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1609

Abbildung 251: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1609

Abbildung 252: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) 1609

Abbildung 253: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1610

Abbildung 254: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI) 1610

Abbildung 255: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI) . 1610

Abbildung 256: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1611

Abbildung 257: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1611

Abbildung 258: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI). 1611

Abbildung 259: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1612

Abbildung 260: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1612

Abbildung 261: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI). 1612

Abbildung 262: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI) 1613

Abbildung 263: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)..... 1613

Abbildung 264: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)..... 1613

Abbildung 265: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation..... 1620

Abbildung 266: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 1620

Abbildung 267: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation..... 1621

Abbildung 268: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 1621

Abbildung 269: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 1621

Abbildung 270: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation..... 1621

Abbildung 271: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 1622

Abbildung 272: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 1622

Abbildung 273: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 1622

Abbildung 274: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 1622

Abbildung 275: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 1623

Abbildung 276: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 1623

Abbildung 277: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 1623

Abbildung 278: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 1623

Abbildung 279: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 1624

Abbildung 280: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 1624

Abbildung 281: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 1624

Abbildung 282: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 1624

Abbildung 283: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation 1625

Abbildung 284: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation 1625

Abbildung 285: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) ... 1629

Abbildung 286: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) ... 1629

Abbildung 287: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) ... 1629

Abbildung 288: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) ... 1635

Abbildung 289: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) ... 1635

Abbildung 290: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) ... 1635

Abbildung 291: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) ... 1637

Abbildung 292: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) ... 1637

Abbildung 293: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) ... 1637

Abbildung 294: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) - Infektionen der oberen Luftwege“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) ... 1639

Abbildung 295: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) - Infektionen der oberen Luftwege“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) ... 1639

Abbildung 296: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) - Infektionen der oberen Luftwege“) für die Patienten mit bDMARD-

Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1639

Abbildung 297: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1641

Abbildung 298: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1641

Abbildung 299: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1641

Abbildung 300: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1643

Abbildung 301: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1643

Abbildung 302: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1643

Abbildung 303: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Untersuchungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1645

Abbildung 304: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Untersuchungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1645

Abbildung 305: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Untersuchungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1645

Abbildung 306: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1647

Abbildung 307: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1647

Abbildung 308: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1647

Abbildung 309: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Nervensystems“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1649

Abbildung 310: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Nervensystems“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1649

Abbildung 311: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Nervensystems“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1649

Abbildung 312: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1652

Abbildung 313: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1652

Abbildung 314: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1652

Abbildung 315: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1654

Abbildung 316: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1654

Abbildung 317: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1654

Abbildung 318: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Entzündung des Nasen- und Rachenraums“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1661

Abbildung 319: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Entzündung des Nasen- und Rachenraums“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1661

Abbildung 320: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Entzündung des Nasen- und Rachenraums“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1661

Abbildung 321: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Rheumatoide Arthritis“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1663

Abbildung 322: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Rheumatoide Arthritis“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1663

Abbildung 323: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Rheumatoide Arthritis“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1663

Abbildung 324: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Schwere Erkrankung der Leber“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1665

Abbildung 325: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Schwere Erkrankung der Leber“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1665

Abbildung 326: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Schwere Erkrankung der Leber“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1665

Abbildung 327: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Gastrointestinale Perforation“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1666

Abbildung 328: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Gastrointestinale Perforation“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1666

Abbildung 329: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Gastrointestinale Perforation“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1666

Abbildung 330: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Zytopenien“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1667

Abbildung 331: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Zytopenien“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1667

Abbildung 332: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Zytopenien“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1667

Abbildung 333: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Erythropenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1668

Abbildung 334: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Erythropenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1668

Abbildung 335: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Erythropenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1668

Abbildung 336: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Leukopenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1669

Abbildung 337: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Leukopenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1669

Abbildung 338: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Leukopenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1669

Abbildung 339: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Malignitäten“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1670

Abbildung 340: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Malignitäten“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1670

Abbildung 341: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Malignitäten“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1670

Abbildung 342: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Lymphome“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1671

Abbildung 343: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Lymphome“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1671

Abbildung 344: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Lymphome“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1671

Abbildung 345: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Tumore der Haut“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1672

Abbildung 346: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Tumore der Haut“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 1672

Abbildung 347: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Tumore der Haut“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1672

Abbildung 348: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Tumoren der Haut unspezifischer Malignität“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 1673

Abbildung 349: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Tumoren der Haut unspezifischer Malignität“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 1673

Abbildung 350: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Tumoren der Haut unspezifischer Malignität“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1673

Abbildung 351: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 1676

Abbildung 352: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 1676

Abbildung 353: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1677

Abbildung 354: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 1680

Abbildung 355: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 1680

Abbildung 356: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1681

Abbildung 357: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 1684

Abbildung 358: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 1684

Abbildung 359: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1685

Abbildung 360: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1688

Abbildung 361: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 1688

Abbildung 362: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1689

Abbildung 363: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 1693

Abbildung 364: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1693

Abbildung 365: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1693

Abbildung 366: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 1696

Abbildung 367: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1696

Abbildung 368: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1697

Abbildung 369: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 1701

Abbildung 370: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 1701

Abbildung 371: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für die Patienten mit bDMARD-

Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1701

Abbildung 372: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1705

Abbildung 373: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1705

Abbildung 374: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1705

Abbildung 375: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1709

Abbildung 376: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1709

Abbildung 377: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1709

Abbildung 378: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1713

Abbildung 379: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 1713

Abbildung 380: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1713

Abbildung 381: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1717

Abbildung 382: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 1717

Abbildung 383: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1717

Abbildung 384: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 1721

Abbildung 385: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1721

Abbildung 386: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1721

Abbildung 387: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation) 1725

Abbildung 388: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)..... 1725

Abbildung 389: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)..... 1725

Abbildung 390: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)..... 1729

Abbildung 391: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation) 1729

Abbildung 392: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation) 1729

1 Zusammenfassung der Inhalte

Fragestellung

Tofacitinib (XELJANZ) ist ein Arzneimittel zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist, den Zusatznutzen von Tofacitinib+MTX hinsichtlich der „bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist“ (vorliegendes Modul 4A) zu bewerten. Die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY enthalten Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung, die für diese Fragestellung nicht bewertungsrelevant sind. Ergänzend zur Auswertung der Gesamtstudienpopulation wurde daher der Einfluss separat im Rahmen von Sensitivitätsanalysen durch ein Pooling der ehemaligen Teilpopulationen c)-Kombi (Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf ein csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen hatten) und d)-Kombi (Patienten, die unzureichend auf mehrere csDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen hatten) im Modul 4A (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4) untersucht und im vorliegenden Anhang auch eine Analyse der *Patienten mit b-DMARD Vorbehandlung* dargestellt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wird in der vorliegenden ergänzenden Analyse zu Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung in Übereinstimmung mit dem G-BA Beratungsgespräch vom 24 August 2016 Adalimumab+MTX herangezogen.

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

Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der im Anhang herangezogenen randomisierten, kontrollierten Phase-III bzw. IIIb/IV-Studie kann dem Anhang 4-E des vorliegenden Modul 4A entnommen werden.

Die Studien wurde hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene (siehe die zuvor beschriebenen Ausführungen im vorliegenden Modul 4A) als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte (siehe Ergebnisteil dieses Anhangs) anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bewertet. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und beurteilt. Im Falle von Diskrepanzen bei der Beurteilung durch einen zweiten fachlichen Prüfer, wurden diese durch Diskussion aufgelöst. Insgesamt konnten beide Studien auf Basis ihres Studiendesigns der Evidenzstufe Ib zugeordnet werden.

Für dichotome Endpunkte wurden das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) und die Risikodifferenz (RD) zu Monat 12 angegeben. Die Ergebnisse der Primäranalyse auf Basis der *Non-Responder Imputation* (NRI) wurden anhand von zwei Sensitivitätsanalysen (OBS, LOCF) hinsichtlich ihrer Robustheit untersucht. Bei vorliegen von Fragebögen wurden die Sensitivitätsanalysen lediglich für die übergeordneten Gesamtscores im Dossier dargestellt.

Für stetige Endpunkte wurden Mittelwertdifferenzen (*Mean Difference* [MD]) berechnet sowie die zugehörigen Hedges´g zur Beurteilung der klinischen Relevanz ausgewiesen.

Die Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte konnte lediglich auf Hauptebene der relevanten Patientenpopulation erfolgen. Eine Bewertung aller Endpunkte nach den definierten Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „Region“ und „Krankheitsschwere“ war methodisch nicht sinnvoll, da die Mindestanforderung an die Populationsgröße (mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe) je Subgruppenkategorie nicht erfüllt werden konnte. Folglich wurde in Anlehnung an das aktuelle Methodenpapier 5.0 auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Da zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tofacitinib zwei direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte Phase-III (ORAL STANDARD) bzw. Phase-IIIb/IV-Studie (ORAL STRATEGY) vorliegen, war die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht erforderlich. Sofern methodisch sinnvoll und durchführbar, wurden Meta-Analysen durchgeführt und einschließlich die zugehörigen Forest-Plots ausgewiesen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tofacitinib+MTX erfolgte anhand der zwei randomisierten kontrollierten, doppelblinden Phase-III- (ORAL STANDARD) bzw. Phase-IIIb/IV-Studien (ORAL STRATEGY) mit insgesamt 1.159 erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die zuvor inadäquat auf MTX angesprochen haben. Die relevante Teilpopulation der „Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung“ umfasste dabei insgesamt lediglich 98 Patienten.

Insgesamt konnten – unter Berücksichtigung der durchgeführten Sensitivitätsanalysen – nur sehr wenige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX in mindestens einer Einzelstudie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder im Rahmen der Meta-Analyse beobachtet werden („Schmerz“, „Krankheitsaktivität“, „körperlicher Funktionsstatus“). Bei den weiteren Endpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden. Alle gewonnenen Ergebnisse auf Basis der definierten Auswertungsmethode wurden überwiegend anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalysen gestützt.

Mortalität

Innerhalb der Auswertungen zu den Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung sind in beiden Studien keine Todesfälle aufgetreten. Folglich ergibt sich hinsichtlich der Todesfälle kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Im Rahmen der Schmerzbeurteilung durch den Patienten mit einer Verbesserung ≥ 10 Punkte zeigte sich auf Basis der *Nonresponder Imputation* weder in den Studien ORAL STANDARD und ORAL STARTEGY noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings konnte für die Sensitivitätsanalyse – keine Imputation in der Studie ORAL STANDARD ein signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX anhand des relativen Risikos (RR = 1,59 (95 %-KI [1,05–2,39]), p = 0,027) sowie der Risikodifferenz (RD = 38,46% (95 %-KI [9,53%–67,39%]), p = 0,009) beobachtet werden. Die insgesamt höheren Responderraten in der Sensitivitätsanalysen spiegelten sich in einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Meta-Analyse wider (RR = 1,33 (95 %-KI [1,05–1,67]), p = 0,016; I^2 = 0 %). In der Sensitivitätsanalyse zum LOCF konnte für alle Effektschätzer in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX beobachtet werden, während in der Studie ORAL STRATEGY ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden konnte. Die Meta-Analyse zum LOCF ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX (RR = 1,40 [1,10–1,78], p = 0,006).

Hinsichtlich der Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ergab sich innerhalb der Primäranalyse kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX in den jeweiligen Einzelstudien sowie auch in der Meta-Analyse. Während sich bei Betrachtung der Sensitivitätsanalyse – keine Imputation in der Studie ORAL STANDARD auf Basis des relativen Risikos (p = 0,047) und der Risikodifferenz (p = 0,031) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX beobachten lies, zeigte sich in der Studie ORAL STRATEGY und auch in der Meta-Analyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch in der Studie ORAL STANDARD konnte anhand des *Odds Ratio*s kein Unterschied festgestellt werden (p = 0,159).

Auch für den körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI; Verbesserung ≥ 0,22 Punkte und Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) zeigte sich auf Basis der *Nonresponder Imputation* kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, jedoch in der Sensitivitätsanalyse – keine Imputation in der Studie ORAL STANDARD für das relative Risiko (jeweils p = 0,042) und die Risikodifferenz (jeweils p = 0,014) sowie auch für die Meta-Analyse (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte: p = 0,017; Verbesserung ≥ 0,3 Punkte: p = 0,016) zugunsten von Tofacitinib+MTX. Bezüglich der Sensitivitätsanalyse des LOCF konnte sowohl in der Studie ORAL STANDARD als auch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied für alle Effektschätzer zugunsten von Tofacitinib+MTX beobachtet werden. Dieses Ergebnis spiegelte sich auch in der Meta-Analyse wider.

Auf Basis des Schwellenwertes einer Verbesserung ≥ 0,5 Punkte äußerte sich die höhere Responderrate unter Tofacitinib+MTX in den Einzelstudien nicht in einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings ergab sich auf Basis des Pooling ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX im Rahmen der Meta-Analyse (RR = 1,64 (95 %-KI [1,06–2,55]), p = 0,027; I^2 = 0 %). Dieses Ergebnis wurde anhand der Sensitivitätsanalyse – keine Imputation sowie LOCF gestützt, welche jedoch beide bereits auf Ebene der Einzelstudien einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX aufwiesen.

Innerhalb der weiteren Wirksamkeitsparameter zur Morbidität zeigten sich sowohl in der Studie ORAL STANDARD sowie in der Studie ORAL STRATEGY als auch in der Meta-Analyse auf Basis der Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte in beiden Studien und in der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX nachgewiesen werden.

Sicherheit

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Rahmen der Einzelstudien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) bzw. der Meta-Analyse für die jeweiligen Endpunkte zur Sicherheit für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung beobachtet werden.

Auch bei disaggregierter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung zeigte sich innerhalb der einzelnen Studien, wie auch über beide Studien hinweg, keinerlei Muster bzgl. der Art des Ereignisses (siehe Tabelle 3-145 und Tabelle 3-146). Dies bekräftigt ebenfalls noch einmal die Aussage, dass keine systematischen Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX vorhanden sind, die den Effekt zuungunsten von Tofacitinib+MTX für die Studienpopulation der Studie ORAL STANDARD begründen könnte.

Durch die FDA Zulassung von Tofacitinib im Jahr 2012 liegen bereits langjährige Sicherheitsdaten zur Verfügung. Diese zeigen vor allem, dass die möglichen unerwünschten Ereignisse gut antizipierbar sind und in der Historie keine unerwarteten Nebenwirkungen hinzugekommen sind. Ebenso zeigen weitere Auswertungen, dass Tofacitinib im Vergleich zu den anderen verfügbaren bDMARDs keine statistisch signifkant höhere Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aufweist.

Tabelle 1-1: Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für jede Einzelstudie sowie die Meta-Analyse auf Basis der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts gemäß IQWiG für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität				
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	1/13 (7,7)	2/19 (10,5)	0,73 [0,07–7,25], p = 0,789 0,71 [0,06–8,73], p = 0,788 -2,83% [-22,84%–17,17%], p = 0,781	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	7/35 (20,0)	0,34 [0,08–1,53], p = 0,162 0,30 [0,06–1,56], p = 0,150 -13,10% [-29,25%–3,04%], p = 0,112	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,42 [0,12–1,46], p = 0,173 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
DAS28-4(ESR) ≤ **3,2 (Krankheitsaktivität)** ***nach 12 Monaten (NRI)***				
ORAL STANDARD	2/13 (15,4)	7/19 (36,8)	0,42 [0,10–1,70], p = 0,223 0,31 [0,05–1,83], p = 0,197 -21,46% [-50,70%–7,79%], p = 0,150	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	6/29 (20,7)	11/35 (31,4)	0,66 [0,28–1,56], p = 0,343 0,57 [0,18–1,79], p = 0,336 -10,74% [-32,04%–10,57%], p = 0,323	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,57 [0,27–1,19], p = 0,135 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	3/14 (21,4)	4/19 (21,1)	1,02 [0,27–3,84], p = 0,979 1,02 [0,19–5,53], p = 0,979 0,38% [-27,87%–28,63%], p = 0,979	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	7/29 (24,1)	13/35 (37,1)	0,65 [0,30–1,41], p = 0,276 0,54 [0,18–1,61], p = 0,267 -13,00% [-35,34%–9,33%], p = 0,254	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,73 [0,38–1,43], p = 0,360 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
DAS28-4(CRP) **≤ 3,2 (Krankheitsaktivität)** ***nach 12 Monaten (NRI)***				
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	8/19 (42,1)	0,68 [0,25–1,81], p = 0,439 0,55 [0,13–2,40], p = 0,427 -13,53% [-45,98%–18,91%], p = 0,414	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	19/35 (54,3)	0,89 [0,55–1,44], p = 0,635 0,79 [0,29–2,11], p = 0,632 -6,01% [-30,57%–18,55%], p = 0,631	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,83 [0,54–1,29], p = 0,404 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten (NRI) – Gute Verbesserung				
ORAL STANDARD	2/13 (15,4)	7/19 (36,8)	0,42 [0,10–1,70], p = 0,223 0,31 [0,05–1,83], p = 0,197 -21,46% [-50,70%–7,79%], p = 0,150	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	6/29 (20,7)	11/35 (31,4)	0,66 [0,28–1,56], p = 0,343 0,57 [0,18–1,79], p = 0,336 -10,74% [-32,04%–10,57%], p = 0,323	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,57 [0,27–1,19], p = 0,135 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten (NRI) – Gute oder moderate Verbesserung				
ORAL STANDARD	7/13 (53,8)	13/19 (68,4)	0,79 [0,44–1,42], p = 0,425 0,54 [0,13–2,31], p = 0,405 -14,57% [-48,80%–19,65%], p = 0,404	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	24/29 (82,8)	31/35 (88,6)	0,93 [0,76–1,15], p = 0,515 0,62 [0,15–2,56], p = 0,508 -5,81% [-23,14%–11,51%], p = 0,511	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,89 [0,72–1,11], p = 0,305 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten (NRI) – Gute Verbesserung				
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	8/19 (42,1)	0,68 [0,25–1,81], p = 0,439 0,55 [0,13–2,40], p = 0,427 -13,53% [-45,98%–18,91%], p = 0,414	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	19/35 (54,3)	0,89 [0,55–1,44], p = 0,635 0,79 [0,29–2,11], p = 0,632 -6,01% [-30,57%–18,55%], p = 0,631	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,83 [0,54–1,29], p = 0,404 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten (NRI) – Gute oder moderate Verbesserung				
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	12/19 (63,2)	0,90 [0,51–1,60], p = 0,730 0,78 [0,19–3,19], p = 0,727 -6,02% [-39,82%–27,79%], p = 0,727	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	24/29 (82,8)	30/35 (85,7)	0,97 [0,78–1,20], p = 0,748 0,80 [0,21–3,09], p = 0,746 -2,96% [-20,94%–15,03%], p = 0,747	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,95 [0,76–1,18], p = 0,638 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
ACR70 Response nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	1/19 (5,3)	2,71 [0,27–27,05], p = 0,395 3,00 [0,24–36,88], p = 0,391 9,02% [-11,88%–29,92%], p = 0,397	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	5/29 (17,2)	8/35 (22,9)	0,75 [0,28–2,06], p = 0,582 0,70 [0,20–2,44], p = 0,579 -5,62% [-25,17%–13,94%], p = 0,574	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,96 [0,39–2,34], p = 0,928 I^2 = 1 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
ACR50 Response nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	7/19 (36,8)	0,97 [0,39–2,42], p = 0,947 0,95 [0,23–4,01], p = 0,947 -1,13% [-34,30%–32,05%], p = 0,947	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	15/35 (42,9)	1,13 [0,66–1,93], p = 0,664 1,24 [0,46–3,35], p = 0,665 5,42% [-19,07%–29,91%], p = 0,664	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,08 [0,68–1,72], p = 0,749 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	3/19 (15,8)	0,90 [0,17–4,71], p = 0,905 0,89 [0,13–6,18], p = 0,905 -1,50 [-26,10–23,09], p = 0,905	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	3/35 (8,6)	0,17 [0,01–3,19], p = 0,237[a] 0,16 [0,01–3,18], p = 0,228 -8,06 [-18,76–2,65], p = 0,140	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,50 [0,13–1,97], p = 0,319 I^2 = 1 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,36 [0,22–8,50], p = 0,744 1,42 [0,17–11,51], p = 0,744 3,76% [-19,18%–26,70%], p = 0,748	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	6/35 (17,1)	0,40 [0,09–1,84], p = 0,241 0,36 [0,07–1,93], p = 0,232 -10,25% [-25,77%–5,28%], p = 0,196	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,63 [0,20–1,94], p = 0,421 I^2 = 1 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	6/19 (31,6)	0,90 [0,31–2,61], p = 0,853 0,87 [0,19–3,92], p = 0,853 -3,01% [-34,58%–28,57%], p = 0,852	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	15/29 (51,7)	20/35 (57,1)	0,91 [0,57–1,43], p = 0,667 0,80 [0,30–2,16], p = 0,665 -5,42% [-29,91%–19,07%], p = 0,664	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,91 [0,59–1,38], p = 0,645 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,36 [0,22–8,50], p = 0,744 1,42 [0,17–11,51], p = 0,744 3,76% [-19,18%–26,70%], p = 0,748	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	5/35 (14,3)	0,72 [0,19–2,78], p = 0,638 0,69 [0,15–3,18], p = 0,636 -3,94% [-19,98%–12,10%], p = 0,630	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,90 [0,31–2,62], p = 0,842 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	6/19 (31,6)	0,90 [0,31–2,61], p = 0,853 0,87 [0,19–3,92], p = 0,853 -3,01% [-34,58%–28,57%], p = 0,852	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	20/35 (57,1)	0,84 [0,53–1,36], p = 0,485 0,70 [0,26–1,88], p = 0,480 -8,87% [-33,35%–15,62%], p = 0,478	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,86 [0,55–1,33], p = 0,493 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	9/14 (64,3)	8/19 (42,1)	1,53 [0,79–2,94], p = 0,206 2,47 [0,60–10,27], p = 0,212 22,18% [-11,33%–55,69%], p = 0,195	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	22/29 (75,9)	22/35 (62,9)	1,21 [0,87–1,67], p = 0,260 1,86 [0,62–5,54], p = 0,267 13,00% [-9,33%–35,34%], p = 0,254	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,29 [0,96–1,74], p = 0,096 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	69,1±14,23 27,9±20,18	48,9±24,31 22,5±18,56	-9,72 [-30,61;11,18] p = 0,357	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	63,2±20,21 29,8±21,31	58,5±25,80 25,3±20,92	2,24 [-9,75;14,24] p = 0,713	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			-0,70 [-11,39;9,99] p = 0,898 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	9/14 (64,3)	10/19 (52,6)	1,22 [0,69–2,18], p = 0,498 1,62 [0,39–6,68], p = 0,504 11,65% [-22,02%–45,33%], p = 0,498	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	20/29 (69,0)	24/35 (68,6)	1,01 [0,72–1,40], p = 0,973 1,02 [0,35–2,95], p = 0,973 0,39% [-22,41%–23,20%], p = 0,973	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,07 [0,80–1,42], p = 0,664 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	68,5±19,29 28,9±22,02	54,1±22,68 20,8±16,90	-0,62 [-19,93;18,70] p = 0,950	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	65,6±19,34 31,2±22,05	60,4±27,51 27,5±20,61	0,71 [-10,91;12,32] p = 0,904	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,37 [-9,85;10,58] p = 0,944 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	13/19 (68,4)	0,84 [0,48–1,44], p = 0,519 0,62 [0,15–2,58], p = 0,507 -11,28% [-44,58%–22,02%], p = 0,507	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	22/29 (75,9)	31/35 (88,6)	0,86 [0,68–1,09], p = 0,201 0,41 [0,11–1,56], p = 0,188 -12,71% [-31,52%–6,10%], p = 0,185	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,85 [0,68–1,07], p = 0,166 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	67,7±15,72 17,9±17,29	58,5±11,24 20,8±13,11	-6,45 [-24,23;11,33] p = 0,472	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	61,0±20,27 23,2±19,40	59,3±20,46 16,3±13,74	6,98 [-2,29;16,24] p = 0,139	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			4,17 [-4,32;12,66] p = 0,336 I^2 = 37 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	3/14 (21,4)	5/19 (26,3)	0,81 [0,23–2,85], p = 0,748 0,76 [0,15–3,92], p = 0,746 -4,89% [-34,11%–24,34%], p = 0,743	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	9/29 (31,0)	12/35 (34,3)	0,91 [0,44–1,84], p = 0,783 0,86 [0,30–2,47], p = 0,783 -3,25% [-26,29%–19,79%], p = 0,782	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,88 [0,47–1,63], p = 0,685 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,36 [0,22–8,50], p = 0,744 1,42 [0,17–11,51], p = 0,744 3,76% [-19,18%–26,70%], p = 0,748	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	6/19 (31,6)	1,13 [0,43–2,97], p = 0,803 1,20 [0,28–5,18], p = 0,803 4,14% [-28,53%–36,80%], p = 0,804	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	12/29 (41,4)	19/35 (54,3)	0,76 [0,45–1,29], p = 0,315 0,59 [0,22–1,61], p = 0,305 -12,91% [-37,27%–11,46%], p = 0,299	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,85 [0,53–1,35], p = 0,481 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	5/19 (26,3)	1,09 [0,35–3,32], p = 0,885 1,12 [0,24–5,25], p = 0,886 2,26% [-28,60%–33,11%], p = 0,886	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	7/14 (50,0)	11/19 (57,9)	0,86 [0,45–1,65], p = 0,658 0,73 [0,18–2,91], p = 0,653 -7,89% [-42,23%–26,44%], p = 0,652	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	17/29 (58,6)	20/35 (57,1)	1,03 [0,67–1,56], p = 0,905 1,06 [0,39–2,88], p = 0,905 1,48% [-22,81%–25,77%], p = 0,905	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,97 [0,68–1,38], p = 0,869 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	7/19 (36,8)	1,55 [0,74–3,26], p = 0,247 2,29 [0,56–9,37], p = 0,251 20,30% [-13,50%–54,10%], p = 0,239	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	20/29 (69,0)	19/35 (54,3)	1,27 [0,86–1,88], p = 0,229 1,87 [0,67–5,24], p = 0,233 14,68% [-8,90%–38,26%], p = 0,222	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,34 [0,95–1,09], p = 0,098 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	7/19 (36,8)	1,55 [0,74–3,26], p = 0,247 2,29 [0,56–9,37], p = 0,251 20,30% [-13,50%–54,10%], p = 0,239	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	18/29 (62,1)	16/35 (45,7)	1,36 [0,86–2,15], p = 0,192 1,94 [0,71–5,30], p = 0,194 16,35% [-7,82%–40,53%], p = 0,185	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,41 [0,96–2,09], p = 0,083 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	5/19 (26,3)	2,17 [0,90–5,23], p = 0,084 3,73 [0,86–16,25], p = 0,079 30,83% [-1,79%–63,45%], p = 0,064	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	17/29 (58,6)	14/35 (40,0)	1,47 [0,88–2,44], p = 0,140 2,12 [0,78–5,79], p = 0,140 18,62% [-5,56%–42,80%], p = 0,131	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,64 [1,06–2,55], p = 0,027 I^2 = 0 % Kehrwert: 0,61 [0,39–0,94]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
WLQ – Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	2/8 (25,0)	0/4 (0,0)	2,78 [0,16–47,20], p = 0,480 3,46 [0,13–90,68], p = 0,456 17,78% [-21,56%–57,12%], p = 0,376	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WLQ – Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	2/6 (33,3)	2/4 (50,0)	0,67 [0,15–2,98], p = 0,596 0,50 [0,04–6,68], p = 0,600 -16,67% [-78,50%–45,17%], p = 0,597	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
WLQ – Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	3/8 (37,5)	3/4 (75,0)	0,50 [0,17–1,44], p = 0,199 0,20 [0,01–2,91], p = 0,239 -37,50% [-91,59%–16,59%], p = 0,174	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	2/8 (25,0)	0/4 (0,0)	2,78 [0,16–47,20], p = 0,480 3,46 [0,13–90,68], p = 0,456 17,78% [-21,56%–57,12%], p = 0,376	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	1/7 (14,3)	1/3 (33,3)	0,43 [0,04–4,82], p = 0,492 0,33 [0,01–8,18], p = 0,501 -19,05% [-78,36%–40,26%], p = 0,529	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Indexscore				
ORAL STANDARD	11,3±6,63 10,7±10,34	11,3±5,49 6,7±8,70	-0,70 [-8,80;7,41] p = 0,859	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Zeitmanagement				
ORAL STANDARD	51,7±15,71 42,5±37,75	53,8±27,53 47,5±67,18	-27,18 [-87,45;33,09] p = 0,350	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WLQ – Körperliche Anforderungen				
ORAL STANDARD	47,2±20,52 21,9±9,24	51,7±29,55 16,7±5,89	6,12 [-32,82;45,06] p = 0,745	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen				
ORAL STANDARD	36,6±29,32 36,1±41,70	32,6±18,94 25,0±35,36	-18,79 [-50,64;13,07] p = 0,232	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen				
ORAL STANDARD	45,7±28,76 41,3±41,91	43,8±24,96 12,5±17,68	15,23 [-23,22;53,67] p = 0,406	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Prozentuale Arbeitszeit verpasst aufgrund gesundheitlicher Probleme				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	19,4±35,92 1,5±4,74	8,6±17,14 0,0±0,00	4,64 [-19,91;29,19] p = 0,706	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	68,3±20,71 40,4±27,46	64,8±24,89 42,4±25,45	-6,41 [-19,77;6,96] p = 0,345	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	61,2±24,21 29,2±24,29	40,0±31,30 25,0±31,46	-1,83 [-31,06;27,39] p = 0,900	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der gesamten Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	63,8±28,30 35,1±23,70	61,1±21,17 25,0±31,46	8,01 [-21,64;37,66] p = 0,587	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	6,8±2,07 4,0±2,75	6,5±2,49 4,2±2,54	-0,64 [-1,98;0,70] p = 0,345	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von anderen Gründen				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	0,7±1,82 5,2±12,37	6,2±13,73 6,0±14,02	-1,57 [-10,52;7,38] p = 0,726	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Arthritis				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	7,4±15,22 0,5±1,73	2,9±7,94 0,0±0,00	1,13 [-7,55;9,81] p = 0,796	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
WPAI – Beeinflussung der Produktivität durch die rheumatoide Arthritis				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	6,1±2,42 2,9±2,43	4,0±3,13 2,5±3,15	-0,18 [-3,11;2,74] p = 0,900	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	23,1±19,04 33,8±16,63	20,1±19,36 32,3±24,14	-3,28 [-17,24;10,68] p = 0,640	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	7/19 (36,8)	0,97 [0,39–2,42], p = 0,947 0,95 [0,23–4,01], p = 0,947 -1,13% [-34,30%–32,05%], p = 0,947	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
MOS-Schlafscore nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	52,7±21,54 37,5±22,80	40,2±20,92 36,9±25,91	-6,71 [-18,99;5,57] p = 0,281	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
EQ-5D VAS nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	-
ORAL STRATEGY	49,5±22,12 71,9±16,59	40,9±28,26 73,6±18,19	-4,12 [-14,18;5,94] p = 0,419	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	9/19 (47,4)	1,21 [0,63–2,32], p = 0,575 1,48 [0,37–5,95], p = 0,579 9,77% [-24,52%–44,07%], p = 0,576	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	13/29 (44,8)	21/35 (60,0)	0,75 [0,46–1,21], p = 0,240 0,54 [0,20–1,47], p = 0,228 -15,17% [-39,48%–9,14%], p = 0,221	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,88 [0,60–1,30], p = 0,514 I^2 = 24 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	5/19 (26,3)	1,63 [0,62–4,28], p = 0,322 2,10 [0,48–9,14], p = 0,323 16,54% [-16,08%–49,16%], p = 0,320	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	13/29 (44,8)	14/35 (40,0)	1,12 [0,63–1,99], p = 0,696 1,22 [0,45–3,30], p = 0,697 4,83% [-19,48%–29,14%], p = 0,697	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,25 [0,76–2,04], p = 0,377 I^2 = 0%	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
***SF-36* – Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)**				
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	6/19 (31,6)	1,36 [0,55–3,33], p = 0,504 1,62 [0,39–6,82], p = 0,507 11,28% [-22,02%–44,58%], p = 0,507	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	13/29 (44,8)	17/35 (48,6)	0,92 [0,54–1,57], p = 0,766 0,86 [0,32–2,31], p = 0,765 -3,74% [-28,28%–20,79%], p = 0,765	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,03 [0,65–1,62], p = 0,896 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	7/19 (36,8)	1,16 [0,50–2,71], p = 0,725 1,29 [0,31–5,27], p = 0,727 6,02% [-27,79%–39,82%], p = 0,727	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	11/29 (37,9)	14/35 (40,0)	0,95 [0,51–1,76], p = 0,866 0,92 [0,33–2,52], p = 0,866 -2,07% [-26,05%–21,92%], p = 0,866	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,62–1,67], p = 0,948 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	8/19 (42,1)	0,85 [0,35–2,04], p = 0,713 0,76 [0,18–3,17], p = 0,711 -6,39% [-39,90%–27,12%], p = 0,709	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	16/29 (55,2)	23/35 (65,7)	0,84 [0,56–1,26], p = 0,399 0,64 [0,23–1,77], p = 0,391 -10,54% [-34,52%–13,44%], p = 0,389	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,84 [0,58–1,22], p = 0,368 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	7/14 (50,0)	8/19 (42,1)	1,19 [0,56–2,50], p = 0,650 1,38 [0,34–5,51], p = 0,653 7,89% [-26,44%–42,23%], p = 0,652	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	12/29 (41,4)	13/35 (37,1)	1,11 [0,60–2,05], p = 0,729 1,19 [0,44–3,27], p = 0,730 4,24% [-19,80%–28,27%], p = 0,730	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,14 [0,71–1,83], p = 0,585 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	8/19 (42,1)	0,85 [0,35–2,04], p = 0,713 0,76 [0,18–3,17], p = 0,711 -6,39% [-39,90%–27,12%], p = 0,709	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	16/35 (45,7)	1,06 [0,63–1,78], p = 0,838 1,11 [0,41–2,97], p = 0,838 2,56% [-22,00%–27,12%], p = 0,838	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,99 [0,63–1,55], p = 0,964 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	7/19 (36,8)	1,16 [0,50–2,71], p = 0,725 1,29 [0,31–5,27], p = 0,727 6,02% [-27,79%–39,82%], p = 0,727	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	11/29 (37,9)	11/35 (31,4)	1,21 [0,61–2,37], p = 0,585 1,33 [0,47–3,75], p = 0,586 6,50% [-16,92%–29,92%], p = 0,586	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 1,19 [0,70–2,02], p = 0,517 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	7/19 (36,8)	0,97 [0,39–2,42], p = 0,947 0,95 [0,23–4,01], p = 0,947 -1,13% [-34,30%–32,05%], p = 0,947	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	12/29 (41,4)	16/35 (45,7)	0,91 [0,52–1,59], p = 0,729 0,84 [0,31–2,27], p = 0,728 -4,33% [-28,70%–20,03%], p = 0,727	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			RR = 0,92 [0,57–1,49], p = 0,747 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Soziale Funktion ≥ 5 nach 12 Monaten (NRI)				
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	5/19 (26,3)	2,17 [0,90–5,23], p = 0,084 3,73 [0,86–16,25], p = 0,079 30,83% [-1,79%–63,45%], p = 0,064	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	17/29 (58,6)	19/35 (54,3)	1,08 [0,70–1,66], p = 0,727 1,19 [0,44–3,22], p = 0,728 4,33% [-20,03%–28,70%], p = 0,727	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			1,30 [0,88–1,91], p = 0,190 I^2 = 50 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore				
ORAL STANDARD	30,3±6,96 40,7±8,45	33,7±8,38 42,0±8,27	1,78 [-4,00;7,55] p = 0,543	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	29,9±6,28 37,2±10,02	29,1±6,71 37,2±9,15	-0,72 [-4,85;3,41] p = 0,731	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,11 [-3,39;3,62] p = 0,949 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Psychischer Komponentenscore				
ORAL STANDARD	36,6±14,54 46,7±15,89	41,2±10,86 45,3±12,74	4,56 [-3,22;12,35] p = 0,247	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	39,3±11,51 44,8±9,84	42,5±11,76 46,9±12,53	1,35 [-3,43;6,13] p = 0,577	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			2,19 [-2,03;6,41] p = 0,309 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Vitalität				
ORAL STANDARD	36,8±9,76 44,3±9,48	40,3±9,09 46,0±9,93	2,39 [-4,68;9,45] p = 0,504	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	38,2±9,21 44,5±9,93	40,8±8,85 47,7±10,16	-0,76 [5,24;3,72] p = 0,739	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,11 [-3,80;4,02] p = 0,956 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Funktion				
ORAL STANDARD	29,6±10,91 41,2±10,62	32,6±8,76 42,0±7,99	1,61 [-5,18;8,40] p = 0,639	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	28,9±6,10 35,0±11,58	29,6±8,98 35,5±11,94	1,02 [-3,87;5,90] p = 0,680	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			1,21 [-2,95;5,37] p = 0,568 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Schmerzen				
ORAL STANDARD	30,1±5,79 42,5±6,69	35,0±7,02 43,5±9,16	4,52 [-2,07;11,11] p = 0,176	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	30,6±5,99 41,2±9,08	30,2±8,18 41,7±8,49	-0,67 [-5,15;3,82] p = 0,768	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,98 [-2,85;4,82] p = 0,615 I^2 = 34 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Allgemeine Gesundheit				
ORAL STANDARD	34,0±10,20 43,8±10,42	36,2±8,69 41,3±7,12	3,20 [-2,17;8,56] p = 0,238	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	32,6±8,36 37,4±10,48	35,3±7,97 40,3±9,68	-1,17 [-4,86;2,52] p = 0,531	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,16 [-3,03;3,34] p = 0,923 I = 35 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion				
ORAL STANDARD	30,9±6,88 39,7±10,50	35,1±8,23 42,3±9,03	1,16 [-5,75;8,08] p = 0,739	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	32,7±9,55 39,6±9,94	30,6±7,74 38,0±10,22	0,57 [-3,87;5,00] p = 0,801	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,74 [-3,14;4,62] p = 0,709 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion				
ORAL STANDARD	32,7±13,31 43,9±15,55	37,7±13,81 41,7±11,71	4,38 [-4,70;13,46] p = 0,340	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	33,1±12,49 39,8±12,12	34,8±14,00 38,8±14,09	3,11 [-2,66;8,88] p = 0,289	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			3,46 [-1,63;8,55] p = 0,183 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden				
ORAL STANDARD	37,0±13,07 45,9±13,78	39,4±8,76 46,2±12,19	3,02 [-4,88;10,92] p = 0,448	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	39,0±11,47 44,3±10,73	42,1±10,60 47,6±11,25	-0,13 [-5,02;4,76] p = 0,957	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			0,69 [-3,62;4,99] p = 0,754 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
SF-36 – Soziale Funktion				
ORAL STANDARD	28,8±9,28 44,5±11,65	36,9±13,32 43,2±11,74	5,32 [-2,32;12,96] p = 0,170	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
ORAL STRATEGY	33,8±10,98 40,9±12,16	34,4±11,69 41,3±12,30	0,60 [-4,09;5,28] p = 0,802	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Hinweis für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Meta-Analyse			1,88 [-2,25;6,02] p = 0,372 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ± 0,2 Kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit				
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	12/15 (80,0)	15/19 (78,9)	1,01 [0,72–1,43], p = 0,940 1,07 [0,20–5,71], p = 0,940 1,05% [-26,26%–28,36%], p = 0,940	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	25/29 (86,2)	25/35 (71,4)	1,21 [0,94–1,56], p = 0,149 2,50 [0,69–9,04], p = 0,162 14,78% [-4,75%–34,31%], p = 0,138	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,14 [0,93–1,39], p = 0,224 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	2/19 (10,5)	0,25 [0,01–4,85], p = 0,359 0,23 [0,01–5,07], p = 0,349 -9,38% [-26,19%–7,44%], p = 0,275	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	4/29 (13,8)	0/35 (0,0)	10,80 [0,61–192,64], p = 0,106 12,53 [0,65–243,18], p = 0,095 13,61% [0,27%–26,95%], p = 0,045	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 2,04 [0,49–8,42], p = 0,324 I^2 = 69 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	3/19 (15,8)	1,27 [0,30–5,40], p = 0,749 1,33 [0,23–7,80], p = 0,750 4,21% [-21,84%–30,26%], p = 0,751	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	9/29 (31,0)	3/35 (8,6)	3,62 [1,08–12,15], p = 0,037 4,80 [1,16–19,88], p = 0,031 22,46% [3,24%–41,69%], p = 0,022	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 2,46 [1,00–6,07], p = 0,051 I^2 = 16 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse – Infektionen der oberen Luftwege (PT) bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	3/19 (0,0)	0,18 [0,01–3,21], p = 0,243 0,15 [0,01–3,19], p = 0,225 -14,38% [-33,08%–4,33%], p = 0,132	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	8/29 (27,6)	2/35 (5,7)	4,83 [1,11–20,98], p = 0,036 6,29 [1,22–32,51], p = 0,028 21,87% [3,88%–39,87%], p = 0,017	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,89 [0,67–5,30], p = 0,226 I^2 = 76 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	1/15 (6,7)	2/19 (10,5)	0,63 [0,06–6,34], p = 0,697 0,61 [0,05–7,42], p = 0,696 -3,86% [-22,56%–14,84%], p = 0,686	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	3/35 (8,6)	1,21 [0,26–5,53], p = 0,809 1,23 [0,23–6,62], p = 0,809 1,77% [-12,68%–16,23%], p = 0,810	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,98 [0,28–3,45], p = 0,976 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	8/15 (53,3)	8/19 (42,1)	1,27 [0,62–2,57], p = 0,513 1,57 [0,40–6,14], p = 0,516 11,23% [-22,39%–44,85%], p = 0,513	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	12/35 (34,3)	1,41 [0,78–2,55], p = 0,258 1,79 [0,65–4,91], p = 0,258 13,99% [-10,05%–38,03%], p = 0,254	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,35 [0,86–2,13], p = 0,194 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse – Untersuchungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	2/19 (10,5)	1,27 [0,20–7,97], p = 0,801 1,31 [0,16–10,56], p = 0,801 2,81% [-19,25%–24,86%], p = 0,803	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	5/29 (17,2)	2/35 (5,7)	3,02 [0,63–14,42], p = 0,166 3,44 [0,61–19,24], p = 0,160 11,53% [-4,23%–27,28%], p = 0,152	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 2,15 [0,67–6,93], p = 0,198 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	3/19 (15,8)	1,27 [0,30–5,40], p = 0,749 1,33 [0,23–7,80], p = 0,750 4,21% [-21,84%–30,26%], p = 0,751	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	6/29 (20,7)	4/35 (11,4)	1,81 [0,56–5,81], p = 0,318 2,02 [0,51–8], p = 0,316 9,26% [-8,86%–27,38%], p = 0,317	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,58 [0,64–3,91], p = 0,321 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	1/15 (6,7)	3/19 (15,8)	0,42 [0,05–3,66], p = 0,434 0,38 [0,04–4,09], p = 0,426 -9,12% [-29,82%–11,57%], p = 0,388	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	1/29 (3,4)	4/35 (11,4)	0,30 [0,04–2,55], p = 0,271 0,28 [0,03–2,63], p = 0,263 -7,98% [-20,44%–4,48%], p = 0,209	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,35 [0,08–1,61], p = 0,178 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse – Psychiatrische Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	2/19 (10,5)	0,25 [0,01–4,85], p = 0,359 0,23 [0,01–5,07], p = 0,349 -9,38% [-26,19%–7,44%], p = 0,275	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	1/19 (5,3)	3,80 [0,44–32,94], p = 0,226 4,50 [0,42–48,53], p = 0,215 14,74% [-7,86%–37,33%], p = 0,201	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	3/35 (8,6)	1,21 [0,26–5,53], p = 0,809 1,23 [0,23–6,62], p = 0,809 1,77% [-12,68%–16,23%], p = 0,810	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,84 [0,55–6,13], p = 0,319 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	1/15 (6,7)	2/19 (10,5)	0,63 [0,06–6,34], p = 0,697 0,61 [0,05–7,42], p = 0,696 -3,86% [-22,56%–14,84%], p = 0,686	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	4/35 (11,4)	0,91 [0,22–3,72], p = 0,890 0,89 [0,18–4,36], p = 0,890 -1,08% [-16,38%–14,21%], p = 0,890	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,82 [0,25–2,71], p = 0,740 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	1/19 (5,3)	2,53 [0,25–25,34], p = 0,429 2,77 [0,23–33,88], p = 0,425 8,07% [-11,85%–27,99%], p = 0,427	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	1/19 (5,3)	2,53 [0,25–25,34], p = 0,429 2,77 [0,23–33,88], p = 0,425 8,07% [-11,85%–27,99%], p = 0,427	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse – Zellulitis (PT) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht	-
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	0/35 (0,0)	8,40 [0,45–156,26], p = 0,154 9,38 [0,46–189,41], p = 0,144 10,28% [-1,83%–22,38%], p = 0,096	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-
Unerwünschte Ereignisse – Husten (PT) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	0/19 (0,0)	6,25 [0,32–121,14], p = 0,226 7,22 [0,32–162,68], p = 0,213 13,13% [-5,94%–32,19%], p = 0,177	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerz (PT) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	3/19 (15,8)	0,18 [0,01–3,21], p = 0,243 0,15 [0,01–3,19], p = 0,225 -14,38% [-33,08%–4,33%], p = 0,132	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse – Entzündung des Nasen- und Rachenraums (PT) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	2/19 (10,5)	1,27 [0,20–7,97], p = 0,801 1,31 [0,16–10,56], p = 0,801 2,81% [-19,25%–24,86%], p = 0,803	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	1/29 (3,4)	5/35 (14,3)	0,24 [0,03–1,95], p = 0,183 0,21 [0,02–1,95], p = 0,171 -10,84% [-24,20%–2,52%], p = 0,112	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,53 [0,15–1,92], p = 0,334 I^2 = 29 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse – Rheumatoide Arthritis (PT) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	0/19 (0,0)	6,25 [0,32–121,14], p = 0,226 7,22 [0,32–162,68], p = 0,213 13,13% [-5,94%–32,19%], p = 0,177	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	3/35 (8,6)	1,21 [0,26–5,53], p = 0,809 1,23 [0,23–6,62], p = 0,809 1,77% [-12,68%–16,23%], p = 0,810	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,92 [0,53–6,91], p = 0,321 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse – Entzündung des Harnweges (PT) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm				
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	1/19 (0,0)	2,53 [0,25–25,34], p = 0,429 2,77 [0,23–33,88], p = 0,425 8,07% [-11,85%–27,99%], p = 0,427	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht	-
Meta-Analyse			nicht anwendbar	-

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	1/19 (5,3)	3,80 [0,44–32,94], p = 0,226 4,50 [0,42–48,53], p = 0,215 14,74% [-7,86%–37,33%], p = 0,201	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 2,92 [0,47–18,27], p = 0,253 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	8/15 (53,3)	8/19 (42,1)	1,27 [0,62–2,57], p = 0,513 1,57 [0,40–6,14], p = 0,516 11,23% [-22,39%–44,85%], p = 0,513	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	12/35 (34,3)	1,41 [0,78–2,55], p = 0,258 1,79 [0,65–4,91], p = 0,258 13,99% [-10,05%–38,03%], p = 0,254	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,35 [0,86–2,13], p = 0,194 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	1/19 (5,3)	0,42 [0,02–9,55], p = 0,584[a] 0,40 [0,02–10,48], p = 0,581[a] -4,38% [-18,73%–9,98%], p = 0,550[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	1/29 (3,4)	1/35 (2,9)	1,21 [0,08–18,46], p = 0,893 1,21 [0,07–20,30], p = 0,893 0,59% [-8,04%–9,23%], p = 0,893	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 0,74 [0,10–5,39], p = 0,763 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs) bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	1/15 (6,7)	0/19 (0,0)	3,75 [0,16–85,98], p = 0,408[a] 4,03 [0,15–106,36], p = 0,403[a] 6,88% [-8,96%–22,71%], p = 0,395[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	1/35 (2,9)	2,41 [0,23–25,30], p = 0,462 2,52 [0,22–29,27], p = 0,461 4,04% [-6,71%–14,79%], p = 0,461	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 2,85 [0,44–18,52], p = 0,272 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	0/35 (0,0)	6,00 [0,30–120,21], p = 0,241[a] 6,45 [0,30–140,01], p = 0,235[a] 6,94% [-3,66%–17,55%], p = 0,199[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 3,65 [0,39–34,35], p = 0,257 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie bis 12 Monate				
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	1/29 (3,4)	0/35 (0,0)	3,60 [0,15–85,17], p = 0,427[a] 3,74 [0,15–95,26], p = 0,425[a] 3,61% [-5,07%–12,30%], p = 0,415[a]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 2,44 [0,23–26,26], p = 0,462 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Oberer Rand des KIs < 0,90 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten				
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	1/19 (5,3)	2,53 [0,25–25,34], p = 0,429 2,77 [0,23–33,88], p = 0,425 8,07 [-11,85–27,99], p = 0,427	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	1/35 (2,9)	2,41 [0,23–25,30], p = 0,462 2,52 [0,22–29,27], p = 0,461 4,04 [-6,71–14,79], p = 0,461	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 2,47 [0,48–12,81], p = 0,281 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinb+MTX vs. Adalimumab+MTX	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert ARR [95 %-KI], p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten				
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	1/19 (5,3)	3,80 [0,44–32,94], p = 0,226 4,50 [0,42–48,53], p = 0,215 14,74 [-7,86–37,33], p = 0,201	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	3/35 (8,6)	1,21 [0,26–5,53], p = 0,809 1,23 [0,23–6,62], p = 0,809 1,77 [-12,68–16,23], p = 0,810	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Hinweis für einen geringeren bzw. höheren Schaden
Meta-Analyse			RR = 1,84 [0,55–6,13], p = 0,319 I^2 = 0 %	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Oberer Rand des KIs < 1,00 Kein Beleg für einen geringeren bzw. höheren Schaden

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, CRP = C-reaktives Protein, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, EQ-5D = Lebensqualitätsinstrument entwickelt von der *European Quality of Life (EuroQoL) Group*, FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I^2 = Heterogenität, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, NRI = *Nonresponder Imputation*, OR = *Odds Ratio*, PatGA = *Patient Global Assessment*, PhysGA = *Physician Global Assessment*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SDAI = *Simplified Disease Activity Index*, SF-36 = *Short Form-36*, SOC = *System Organ Class*, VAS = *Visual Analogue Scale*, PT = *Preferd Term*, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In den ergänzenden Auswertungen zu dieser Teilpopulation wurde der Zusatznutzen von Tofacitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiven rheumatoider Arthritis (RA), die mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln vorbehandelt worden sind (relevante Patientenpopulation: „Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung"), bewertet.

Die vorliegende Evidenz kann auf Basis der Einzelstudien – mit Ausnahme des Endpunktes „WLQ" in der Studie ORAL STANDARD sowie des „WPAI" (mit Ausnahme der Fragen „Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme" und „Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis") in der Studie ORAL STRATEGY aufgrund des hohen Verzerrungspotential (Anhaltspunkt) – als ein Hinweis bzw. auf Basis der Meta-Analyse als ein Beleg gewertet werden.

Insgesamt zeigte sich anhand der primären Responderanalysen (NRI) für die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Dieser konnte hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI – Verbesserung $\geq$ 0,5 Punkte) zugunsten von Tofacitinib+MTX im Rahmen der Meta-Analyse beobachtet werden. Allerdings ergab sich der Vorteil von Tofacitinib+MTX nicht konsistent über alle Schwellenwerte des körperlichen Funktionsstatus und auch nicht für die validierte MCID von $\geq$ 0,22 Punkte.

Für die Auswertungen aller patientenrelevanten Endpunkte auf Basis der Mittelwertdifferenz ergab sich kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Die jeweiligen Ergebnisse konnten überwiegend von den durchgeführten Sensitivitätsanalysen gestützt werden. Lediglich für die Endpunkte „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung $\geq$ 10)", „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten" und HAQ-DI (Verbesserung $\geq$ 0,22 und $\geq$ 0,3) wichen die Ergebnisse von der Primäranalyse ab und zeigten innerhalb der Einzelstudien bzw. Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX.

Auch im Rahmen der Sicherheit zeigten sich keine systematischen Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Während sich hinsichtlich der aggregierten Sicherheitsauswertungen keine Unterschiede ergeben, konnten für die Systemorganklassen (SOC) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes sowie für die unerwünschten Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Infektionen der oberen Luftwege lediglich in der Studie ORAL STRATEGY statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX beobachtet werden. In der Studie ORAL STANDARD und zugehörigen Meta-Analyse konnte – mit Ausnahme der *Odds Ratio* und der Risikodifferenz für die SOC – Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (jeweils Meta-Analyse) – kein statistisch signifkanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Letzterer zeigte sich jedoch nicht über alle Effektschätzer hinweg. Zudem konnte jeweils kein Unterschied in den zugehörigen schwerwiegenden Ereignissen sowie denen nach Abbruch beobachtet werden. Dies untersützten zudem die Langzeit-Sicherheitsdaten von Tofacitinib über mittlerweile mehr als sechs Jahre.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Evidenz auf Basis der Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung ein vergleichbares Nutzen-/Risiko-Profil für die Behandlung mit Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX. Ein Zusatznutzen sowie auch ein geringerer Nutzen von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX ist somit nicht belegt.

Tabelle 1-2: Zusammenfassung der Endpunkte mit Signifikanz in mindestens einer Studie (ORAL STANDARD bzw. ORAL STRATEGY) oder in der Meta-Analyse

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
	RR [95 %-KI], p-Wert **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**	**RR [95 %-KI], p-Wert**
Morbidität			
Schmerz			
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10) ***Sensitivitätsanalyse – keine Imputation***	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,59 [1,05–2,39], p = 0,027 12,29 [0,59–256,85], p = 0,106 ***38,46% [9,53%–67,39%], p = 0,009***	1,24 [0,95–1,62], p = 0,115 3,00 [0,72–12,59], p = 0,133 17,03% [-3,40%–37,47%], p = 0,102	***1,33 [1,05–1,67], p = 0,016*** ***I² = 0 %***
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10) ***Sensitivitätsanalyse – LOCF***	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,81 [1,08–3,04], p = 0,025 **6,67 [1,16–38,25], p = 0,033** **38,35% [9,36%–67,33%], p = 0,010**	1,26 [0,96–1,64], p = 0,093 2,86 [0,80–10,24], p = 0,105 17,64% [-2,22%–37,49%], p = 0,082	**1,40 [1,10–1,78], p = 0,006** **I² = 36 %**
Krankheitsaktivität			
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ***Sensitivitätsanalyse – keine Imputation***	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,42 [1,01–2,01], p = 0,047 9,00 [0,42–191,37], p = 0,159 ***30,77% [2,82%–58,71%], p = 0,031***	1,03 [0,79–1,36], p = 0,814 1,17 [0,32–4,25], p = 0,815 2,58% [-18,93%–24,09%], p = 0,814	1,13 [0,91–1,42], p = 0,275 I² = 52 %
Funktionsstatus			
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22) ***Sensitivitätsanalyse – keine Imputation***	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,93 [1,02–3,62], p = 0,042 9,33 [0,89–97,62], p = 0,062 ***42,74% [8,74%–76,73%], p = 0,014***	1,31 [0,93–1,84], p = 0,126 2,53 [0,75–8,54], p = 0,136 18,71% [-4,53%–41,94%], p = 0,115	***1,44 [1,07–1,95], p = 0,016*** ***I² = 12 %***
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22) ***Sensitivitätsanalyse – LOCF***	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,87 [1,03–3,38], p = 0,040 **5,04 [1,05–24,19], p = 0,043** **36,47% [5,57%–67,37%], p = 0,021**	**1,45 [1,04–2,02], p = 0,029** **3,60 [1,11–11,64], p = 0,032** **25,62% [4,22%–47,01%], p = 0,019**	**1,56 [1,17–2,09], p = 0,003** **I² = 0 %**
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3) ***Sensitivitätsanalyse – keine Imputation***	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,93 [1,02–3,62], p = 0,042 9,33 [0,89–97,62], p = 0,062 ***42,74% [8,74%–76,73%], p = 0,014***	1,39 [0,92–2,12], p = 0,120 2,41 [0,79–7,40], p = 0,124 20,39% [-4,50%–45,27%], p = 0,108	***1,53 [1,08–2,17], p = 0,017*** ***I² = 0 %***
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3) ***Sensitivitätsanalyse – LOCF***	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	1,87 [1,03–3,38], p = 0,040 **5,04 [1,05–24,19], p = 0,043** **36,47% [5,57%–67,37%], p = 0,021**	**1,66 [1,10–2,51], p = 0,017** **3,73 [1,27–10,99], p = 0,017** **30,15% [7,46%–52,84%], p = 0,009**	**1,73 [1,23–2,42], p = 0,002** **I² = 0 %**
HAQ-DI	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**

Endpunkt	**Studie/Meta-Analyse**		
	RR [95 %-KI], p-Wert **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**	**RR [95 %-KI], p-Wert**
(Verbesserung ≥ 0,5)	2,17 [0,90–5,23], p = 0,084 3,73 [0,86–16,25], p = 0,079 30,83% [-1,79%–63,45%], p = 0,064	1,47 [0,88–2,44], p = 0,140 2,12 [0,78–5,79], p = 0,140 18,62% [-5,56%–42,80%], p = 0,131	**1,64 [1,06–2,55], p = 0,027** **I^2 = 0 %**
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5) - ***Sensitivitätsanalyse – keine Imputation***	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	2,89 [1,24–6,74], p = 0,014 **18,00 [1,65–196,31], p = 0,018** **58,12% [25,70%–90,54%], p < 0,001**	1,51 [0,94–2,41], p = 0,089 2,58 [0,86–7,74], p = 0,091 22,84% [-2,48%–48,16%], p = 0,077	**1,79 [1,19–2,70], p = 0,005** **I^2 = 43 %**
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5) - ***Sensitivitätsanalyse – LOCF***	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	2,49 [1,22–5,09], p = 0,013 **7,94 [1,60–39,42], p = 0,011** **46,99% [17,01%–76,97%], p = 0,002**	**1,81 [1,14–2,88], p = 0,012** **3,94 [1,37–11,35], p = 0,011** **32,41% [9,43%–55,39%], p = 0,006**	**2,00 [1,36–2,96], p = 0,000** **I^2 = 0 %**
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse nach SOC - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**	**Meta-Analyse**
	0,25 [0,01–4,85], p = 0,359 0,23 [0,01–5,07], p = 0,349 -9,38% [-26,19%–7,44%], p = 0,275	10,80 [0,61–192,64], p = 0,106 12,53 [0,65–243,18], p = 0,095 **13,61% [0,27%–26,95%], p = 0,045**	2,04 [0,49–8,42], p = 0,324 I^2 = 69 %
Unerwünschte Ereignisse nach SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	1,27 [0,30–5,40], p = 0,749 1,33 [0,23–7,80], p = 0,750 4,21% [-21,84%–30,26%], p = 0,751	**3,62 [1,08–12,15], p = 0,037** **4,80 [1,16–19,88], p = 0,031** **22,46% [3,24%–41,69%], p = 0,022**	2,46 [1,00–6,07], p = 0,051 I^2 = 16 %
Unerwünschte Ereignisse nach PT - Infektionen der oberen Luftwege	0,18 [0,01–3,21], p = 0,243 0,15 [0,01–3,19], p = 0,225 -14,38% [-33,08%–4,33%], p = 0,132	**4,83 [1,11–20,98], p = 0,036** **6,29 [1,22–32,51], p = 0,028** **21,87% [3,88%–39,87%], p = 0,017**	1,89 [0,67–5,30], p = 0,226 I^2 = 76 %

Abkürzungen: ACR = *American College of Rheumatology*, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last observation carried forward*; PT = *Preferred Term*, SF-36 = *Short Form-36*, SOC = *System Organ Class*, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

2 Studienpopulationen

In der nachfolgenden Tabelle 2-1 sind die demographischen Spezifika sowie die Krankheitscharakteristika für die jeweilige relevante Patientenpopulation („Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung“) der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zusammengestellt, welche nachstehend zusammenfassend beschrieben werden.

Tabelle 2-1: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulationen („Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung“) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtpopulation	**ORAL STANDARD (A3921064)**		**ORAL STRATEGY (A3921187)**	
	Tofacitinib+MTX N = 15	**Adalimumab+MTX N = 19**	**Tofacitinib+MTX N = 29**	**Adalimumab+MTX N = 35**
Geschlecht: n (%) männlich weiblich	 4 (26,7) 11 (73,3)	 4 (21,1) 15 (78,9)	 8 (27,6) 21 (72,4)	 9 (25,7) 26 (74,3)
Alter [Jahre]: Mittelwert ± SD	51,6±11,5	51,4±12,5	50,5±11,9	53,3±16,5
Alter: n (%) ≤ 65 Jahre > 65 Jahre	 14 (93,3) 1 (6,7)	 16 (84,2) 3 (15,8)	 27 (93,1) 2 (6,9)	 25 (71,4) 10 (28,6)
Gewicht [kg]: Mittelwert ± SD	73,7±18,3	77,7±17,2	74,8±24,2	78,1±20,9
BMI [kg/m^2]: Mittelwert ± SD	27,9±6,5	28,5±5,9	27,7±7,3	28,5±6,0
Ethnizität: n (%) Weiße Schwarze Asiaten Sonstige	 13 (86,7) 0 (0,0) 2 (13,3) 0 (0,0)	 16 (84,2) 1 (5,3) 1 (5,3) 1 (5,3)	 20 (69,0) 1 (3,4) 5 (17,2) 3 (10,3)	 27 (77,1) 1 (2,9) 2 (5,7) 5 (14,3)
Region: n (%) Europa USA/Kanada Lateinamerika Sonstige	 4 (26,7) 7 (46,7) 2 (13,3) 2 (13,3)	 8 (42,1) 10 (52,6) 0 (0,0) 1 (5,3)	 7 (24,1) 13 (44,8) 3 (10,3) 6 (20,7)	 17 (48,6) 12 (34,3) 4 (11,4) 2 (5,7)
Krankheitsdauer [Jahre]: Mittelwert ± SD	11,7±8,6	10,3±8,5	11,1±8,3	10,6±6,0
ESR [mm/Std]: Mittelwert ± SD	46,9±23,6	41,6±21,5	45,2±27,7	50,5±26,0
CRP [mg/L]: Mittelwert ± SD	14,9±21,3	8,5±11,8	17,4±18,0	23,8±44,7

Gesamtpopulation	**ORAL STANDARD (A3921064)**		**ORAL STRATEGY (A3921187)**	
	Tofacitinib+MTX N = 15	**Adalimumab+MTX N = 19**	**Tofacitinib+MTX N = 29**	**Adalimumab+MTX N = 35**
DAS28-4(ESR): n (%) < 2,6 2,6 – 3,2 > 3,2 – ≤ 5,1 > 5,1 unbekannt	 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 15 (100,0) 0 (0,0)	 0 (0,0) 0 (0,0) 3 (15,8) 16 (84,2) 0 (0,0)	 0 (0,0) 0 (0,0) 2 (6,9) 27 (93,1) 0 (0,0)	 0 (0,0) 0 (0,0) 6 (17,1) 29 (82,9) 0 (0,0)
DAS28-4(ESR): Mittelwert ± SD	6,5±0,8	6,2±1,0	6,6±0,9	6,3±1,0
DAS28-4(CRP): Mittelwert ± SD	5,6±0,9	5,2±1,0	5,9±0,8	5,6±1,0
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28): Mittelwert ± SD	14,1±5,6	13,8±7,4	15,7±6,7	14,1±6,5
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68): Mittelwert ± SD	28,1±14,8	26,9±15,8	nicht erhoben	nicht erhoben
Anzahl geschwollener Gelenke (28): Mittelwert ± SD	11,1±5,7	11,3±5,9	12,0±5,6	9,1±4,0
Anzahl geschwollener Gelenke (66): Mittelwert ± SD	17,1±8,4	18,6±11,6	nicht erhoben	nicht erhoben
Anti-CCP: n (%) positiv negativ unbekannt	 11 (73,3) 3 (20,0) 1 (6,7)	 12 (63,2) 6 (31,6) 1 (5,3)	 16 (55,2) 4 (13,8) 9 (31,0)	 22 (62,9) 4 (11,4) 9 (25,7)
Rheumafaktor: n (%) positiv negativ unbekannt	 10 (66,7) 4 (26,7) 1 (6,7)	 12 (63,2) 6 (31,6) 1 (5,3)	 13 (44,8) 7 (24,1) 9 (31,0)	 18 (51,4) 8 (22,9) 9 (25,7)
HAQ-DI: Mittelwert ± SD	1,8±0,6	1,2±0,5	1,8±0,6	1,6±0,6

Abkürzungen: Anti-CCP = Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide, BMI = *Body-Mass-Index*, CRP = C-reaktives Protein, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, MTX = Methotrexat, n = Anzahl, SD = Standardabweichung (*standard deviation*).

Studie ORAL STANDARD

Die relevante Patientenpopulation („Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung“) umfasst 15 Patienten im Tofacitinb+MTX Behandlungsarm sowie 19 Patienten in der Adalimumab+MTX Behandlungsgruppe.

Die anhand der Patienten des Full Analysis Set (FAS) ermittelten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung zu Studienbeginn waren zwischen den Studiengruppen in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen Tofacitinib und Adalimumab vergleichbar (siehe Tabelle 2-1). Das Alter der Patienten betrug im Mittel 51,6 Jahre (± 11,5) im Tofacitinib+MTX-Arm und 51,4 Jahre (± 12,5) im Adalimumab+MTX-Arm. Die Mehrheit der Patienten in beiden Armen war weiblich (Tofacitinib+MTX-Arm 73,3 %, Adalimumab+MTX-Arm 78,9 %). Das mittlere Körpergewicht betrug zu Studienbeginn 73,7 kg (± 18,3) im Tofacitinib+MTX-Arm sowie 77,7 kg (± 17,2) im Adalimumab+MTX-Arm. Der mittlere *Body-Mass-Index* (BMI) lag im Tofacitinib+MTX-Arm bei 27,9 kg/m^2 (± 6,5) und im Adalimumab+MTX-Arm bei 28,5 kg/m^2 (± 5,9). Die meisten Studienteilnehmer waren Weiße (86,7 % im Tofacitinib+MTX-Arm und 84,2 % im Adalimumab+MTX-Arm) und stammten aus den USA/Kanada (46,7% vs. 52,6 %).

Die Krankheit der Patienten bei Einschluss in die Studie bestand im Tofacitinib+MTX-Arm im Mittel 11,7 Jahre (± 8,6) sowie im Adalimumab+MTX-Arm 10,3 Jahre (± 8,5). Die mittleren Werte von ESR und CRP betrugen im Tofacitinib+MTX-Arm 46,9 mm/Std (± 23,6) und 14,9 mg/L (± 21,3), im Adalimumab+MTX-Arm 41,6 mm/Std (± 21,5) und 8,5 mg/L (± 11,8). Im Tofacitinib+MTX-Arm wiesen alle Patienten (100,0 %) einen DAS28-4(ESR) von > 5,1 auf (Mittelwert 6,5 ± 0,8) sowie 84,2 % der Patienten im Adalimumab+MTX-Arm (Mittelwert 6,2 ± 1,0). Der Anteil an Patienten mit positivem Anti-CCP (Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide)-Test betrug 73,3 % vs. 63,2 % (Tofacitinib+MTX-Arm vs. Adalimumab+MTX-Arm), wohingegen der Status bei jeweils einem Patienten in beiden Armen unbekannt war. Einen positiven Rheumafaktor-Nachweis wiesen 66,7 % im Tofacitinib+MTX-Arm und 63,2 % im Adalimumab+MTX-Arm auf, unbekannt war der Status bei 6,7 % und 5,3 % der Patienten. Der HAQ-DI betrug in den Studienarmen im Mittel 1,8 (± 0,6; Tofacitinib+MTX) bzw. 1,2 (± 0,5; Adalimumab+MTX) zu Studienbeginn.

Weitere Charakteristika zu den Studienteilnehmern und den Krankheitscharakteristika sind Tabelle 2-1 zu entnehmen.

Studie ORAL STRATEGY

Die relevante Patientenpopulation („Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung“) umfasst 29 Patienten im Tofacitinb+MTX Behandlungsarm sowie 35 Patienten in der Adalimumab+MTX Behandlungsgruppe.

Die anhand des FAS ermittelten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung zu Studienbeginn waren in der Studie ORAL STRATEGY ebenfalls zwischen den Studiengruppen in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen Tofacitinib und Adalimumab vergleichbar (siehe Tabelle 2-1). Das Alter der Patienten betrug im Mittel 50,5 Jahre (± 11,9) im Tofacitinib+MTX-Arm und 53,3 Jahre (± 16,5) im Adalimumab+MTX-Arm. Die Mehrheit der Patienten in beiden Armen war weiblich (Tofacitinib+MTX-Arm 72,4 %, Adalimumab+MTX-Arm 74,3 %). Das mittlere Körpergewicht betrug zu Studienbeginn 74,8 kg (± 24,2) im Tofacitinib+MTX-Arm sowie 78,1 kg (± 20,9) im Adalimumab+MTX-Arm. Der mittlere *Body-Mass-Index* (BMI) lag im Tofacitinib+MTX-Arm bei 27,7 kg/m^2 (± 7,3) und im Adalimumab+MTX-Arm bei 28,5 kg/m^2 (± 6,0). Die meisten Studienteilnehmer waren ebenfalls Weiße (69,0 % im Tofacitinib+MTX-Arm und 77,1 % im Adalimumab+MTX-Arm) und stammten im Tofacitinib+MTX-Arm aus den USA/Kanada (44,8 %) sowie im Adalimumab+MTX-Arm aus Europa (48,6 %).

Die Krankheit der Patienten bestand bei Studieneinschluss im Tofacitinib+MTX-Arm im Mittel 11,1 Jahre (± 8,3) sowie im Adalimumab+MTX-Arm 10,6 Jahre (± 6,0). Die mittleren Werte von ESR und CRP betrugen im Tofacitinib+MTX-Arm 45,2 mm/Std (± 27,7) und 17,4 mg/L (± 18,0), im Adalimumab+MTX-Arm 50,5 mm/Std (± 26,0) und 23,8 mg/L (± 44,7). Im Tofacitinib+MTX-Arm wiesen 93,1 % der Patienten einen DAS28-4(ESR) von > 5,1 auf (Mittelwert 6,2 ± 0,9) sowie 82,9 % der Patienten im Adalimumab+MTX-Arm (Mittelwert 6,3 ± 1,0). Der Anteil an Patienten mit positivem Anti-CCP-Test betrug 55,2 % vs. 62,9 % (Tofacitinib+MTX-Arm vs. Adalimumab+MTX-Arm), wohingegen der Status bei 31,0 % bzw. 25,7 % der Patienten unbekannt war. Einen positiven Rheumafaktor-Nachweis wiesen 44,8 % im Tofacitinib+MTX-Arm und 51,4 % im Adalimumab+MTX-Arm auf, unbekannt war der Status bei 31,0 % und 25,7 % der Patienten. Der HAQ-DI betrug in den Studienarmen im Mittel 1,8 (± 0,6; Tofacitinib+MTX) bzw. 1,6 (± 0,6; Adalimumab+MTX) zu Studienbeginn.

Weitere Charakteristika zu den Patienten und der Erkrankung zu Studienbeginn sind Tabelle 2-1 zu entnehmen.

Vergleichbarkeit der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY

Insgesamt kann die relevante Teilpopulation („Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung“) innerhalb der jeweiligen Einzelstudie (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) als auch studienübergreifend in ihren Patientencharakteristika als hinreichend homogen und ausgeglichen beurteilt werden.

Die geringfügigen Unterschiede liegen in den sehr geringen Patientenzahlen begründet, wodurch sich per se höhere Variationen in den prozentualen Häufigkeiten ergeben und einzelne Ausreißer ebenfalls hinsichtlich der Mittelwerte höher ins Gewicht fallen.

Die Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY unterscheiden sich jedoch hinsichtlich des Risikomanagements schwerwiegender Infektionen. Patienten mit bestätigter Lymphopenie (ALC < 750 Zellen/mm³) waren von der Teilnahme an der ORAL STRATEGY ausgeschlossen. Darüberhinaus gab es in der ORAL STRATEGY Abbruchkriterien im Falle einer bestätigten ALC < 500 Zellen/mm³. Somit sind die beiden Studien für die Beurteilung des Infektionsrisikos nicht vergleichbar.

3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 3-1: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**
Mortalität		
Gesamtmortalität (erhoben als Todesfälle)	ja	ja
Morbidität		
DAS28-4(ESR) nach 12 Monaten	ja	ja
DAS28-4(CRP) nach 12 Monaten	ja	ja
EULAR-Response nach 12 Monaten	ja	ja
ACR Response nach 12 Monaten	ja	ja
ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten	ja	ja
SDAI nach 12 Monaten	ja	ja
CDAI nach 12 Monaten	ja	ja
Schmerzbeurteilung durch den Patienten nach 12 Monaten	ja	ja
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten nach 12 Monaten	ja	ja
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt nach 12 Monaten	ja	ja
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke nach 12 Monaten	ja	ja
Anzahl geschwollener Gelenke nach 12 Monaten	ja	ja
FACIT-F nach 12 Monaten	ja	ja
HAQ-DI nach 12 Monaten	ja	ja
WLQ nach 12 Monaten	ja	nein
WPAI nach 12 Monaten	nein	ja
MOS Schlafscore nach 12 Monaten	ja	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 nach 12 Monaten	ja	ja
EQ-5D VAS	nein	ja

Endpunkt	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT sowie SMQs bis 12 Monate (die folgenden Schwellenwerte wurden für die SOC/PT verwendet: • Unerwünschte Ereignisse nach SOC ≥ 5 % und PT ≥ 2 % • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT ≥ 0,5 % • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC/PT) ≥ 0,5 % • bzw. die folgenden SMQs wurden untersucht: • Schwere Erkrankung der Leber (SMQ) • Gastrointestinale Perforation (SMQ) • Hämatopoietische Zytopenien (SMQ) • Hämatopoietische Erythropenie (SMQ) • Hämatopoietische Leukopenie (SMQ) • Malignitäten (SMQ) • Maligne Lymphome (SMQ) • Maligne Tumore der Haut (SMQ) • Tumoren der Haut unspezifischer Malignität (SMQ))	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs) bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie bis 12 Monate	ja	ja

Endpunkt	**ORAL STANDARD**	**ORAL STRATEGY**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie bis 12 Monate	ja	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 12 Monate	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten	ja	ja

3.1 Endpunkte – RCT

3.1.1 Endpunkt „Mortalität“ – RCT

3.1.1.1 Endpunkt „Gesamtmortalität“ – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3-2: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde in der Studie über die Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse abgebildet. Basierend auf den geringen Ereigniszahlen, erfolgt im Weiteren lediglich eine deskriptive Beschreibung der Anzahl an Todesfälle anhand des *Full Analysis Set*. Auf die Berechnung eines Effektschätzers sowie die Darstellung von Sensitivitätsanalysen wird verzichtet.
ORAL STRATEGY	Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde in der Studie über die Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse abgebildet. Basierend auf den geringen Ereigniszahlen, erfolgt im Weiteren lediglich eine deskriptive Beschreibung der Anzahl an Todesfälle anhand der *Safety Analysis Population*. Auf die Berechnung eines Effektschätzers sowie die Darstellung von Sensitivitätsanalysen wird verzichtet.

Tabelle 3-3: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde in beiden Studien im Rahmen der unerwünschten Ereignisse als Todesfälle erfasst. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety-Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunktes folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Darüber hinaus zählt der Endpunkt Mortalität zu den harten Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch den Patienten bzw. Prüfarzt erhoben werden kann.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 3-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	n/N (%)	**n/N(%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Gesamtmortalität (erfasst über die Todesfälle)			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	nicht anwendbar
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	nicht anwendbar
Abkürzungen: 95%-KI = 95 %-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, n = Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N = Anzahl Patienten in der Auswertung, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.			

Im Rahmen der Studie ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sind in der Patientenpopulation der Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung keine Todesfälle unter der jeweiligen Behandlung aufgetreten.

Insgesamt ergibt sich folglich kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

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

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse war aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht methodisch sinnvoll.

3.1.1.2 Endpunkt „Morbidität“ – RCT

3.1.1.2.1 Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-5: Operationalisierung des Endpunkts „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der DAS28-4(ESR) ist ein gewichteter Score für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. ESR-Wert • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) Die Einzelkomponenten und somit auch der DAS28-4(ESR) wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der DAS28-4(ESR) hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 9,4 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission), • DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert. ESR wurde nur in solchen Zentren erhoben, bei denen die Voraussetzungen für eine direkte Weiterleitung des Testergebnisses an das Zentrallabor gegeben waren, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Daher ist die Zahl der Patienten für diesen Endpunkt etwas niedriger als das eigentliche FAS Kollektiv (> 30% der Patienten fehlen in der Analyse). Dieser Aspekt führt dazu, dass dieser Endpunkt im Folgenden als hochverzerrt eingestuft wird und eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des DAS-28-4(ESR) nicht möglich ist.

Studie	Operationalisierung
ORAL STRATEGY	Der DAS28-4(ESR) ist ein gewichteter Score für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. ESR-Wert • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) Während die Einzelkomponenten 1., 2. und 4. zu Studienbeginn, Woche 6, Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12 erhoben wurden, wurde der ESR-Wert lediglich zu Studienbeginn, Monat 3, Monat 6 und Monat 12 erhoben. Demnach ist auch der Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ zu den beschriebenen Zeitpunkten der ESR-Messung verfügbar. Der DAS28-4(ESR) hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 9,4 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission), • DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsakivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert.

Tabelle 3-6: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus vier Einzelkomponenten zusammen, die bezüglich des Verzerrungspotenzials einheitlich eingestuft werden können.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(ESR)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-7: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	1/13 (7,7)	2/19 (10,5)	0,73 [0,07–7,25], p = 0,789 0,71 [0,06–8,73], p = 0,788 -2,83% [-22,84%–17,17%], p = 0,781
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	7/35 (20,0)	0,34 [0,08–1,53], p = 0,162 0,30 [0,06–1,56], p = 0,150 -13,10% [-29,25%–3,04%], p = 0,112
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,42 [0,12–1,46], p = 0,173 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	1/8 (12,5)	2/13 (15,4)	0,81 [0,09–7,58], p = 0,855 0,79 [0,06–10,38], p = 0,855 -2,88% [-33,05%–27,28%], p = 0,851
ORAL STRATEGY	2/25 (8,0)	7/31 (22,6)	0,35 [0,08–1,56], p = 0,170 0,30 [0,06–1,59], p = 0,156 -14,58% [-32,74%–3,58%], p = 0,116
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,44 [0,13–1,50], p = 0,191 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	1/13 (7,7)	2/19 (10,5)	0,73 [0,07–7,25], p = 0,789 0,71 [0,06–8,73], p = 0,788 -2,83% [-22,84%–17,17%], p = 0,781
ORAL STRATEGY	2/25 (8,0)	7/32 (21,9)	0,37 [0,08–1,61], p = 0,183 0,31 [0,06–1,65], p = 0,170 -13,88% [-31,71%–3,96%], p = 0,127
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,44 [0,13–1,51], p = 0,194 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate)*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie. Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.			

Hinsichtlich der Remission auf Basis des DAS28-4(ESR) < 2,6 konnte weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Es zeigte sich jeweils eine höhere Responderrate in der Adalimumab+MTX Behandlungsgruppe.

Das Ergebnis der Primäranalyse wird anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalysen gestützt.

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

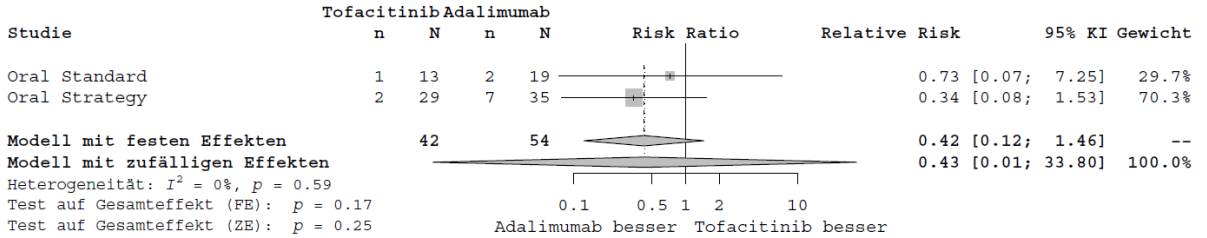


Abbildung 1: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

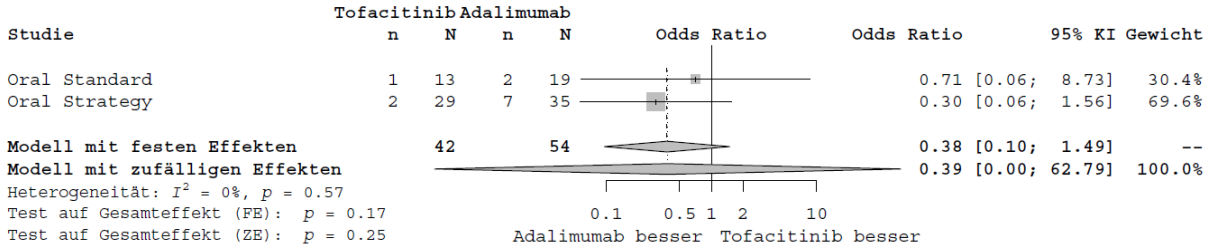


Abbildung 2: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

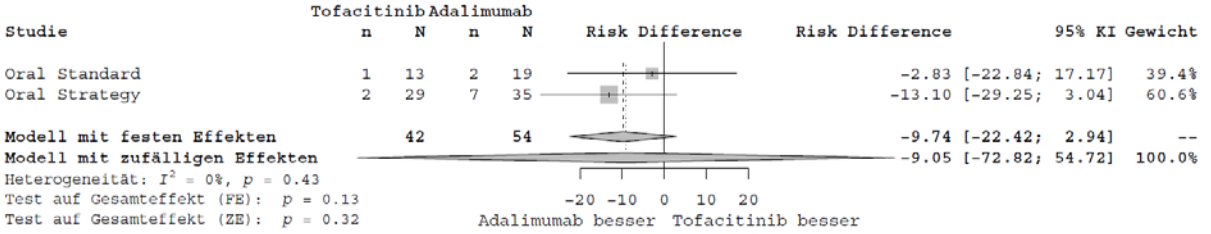


Abbildung 3: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Die nicht signifikanten Unterschiede innerhalb der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY spiegelten sich ebenso im Rahmen der Meta-Analyse wider. Bei fehlender Heterogenität (I^2 = 0 %) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalysen zeigte sich für die Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX (siehe Abbildung 4 bis Abbildung 6).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

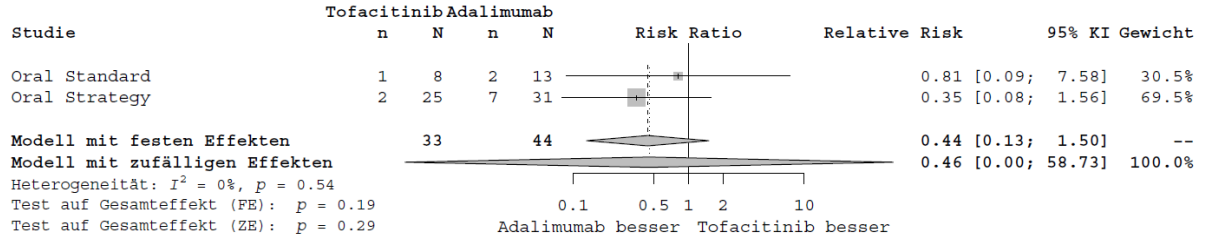


Abbildung 4: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

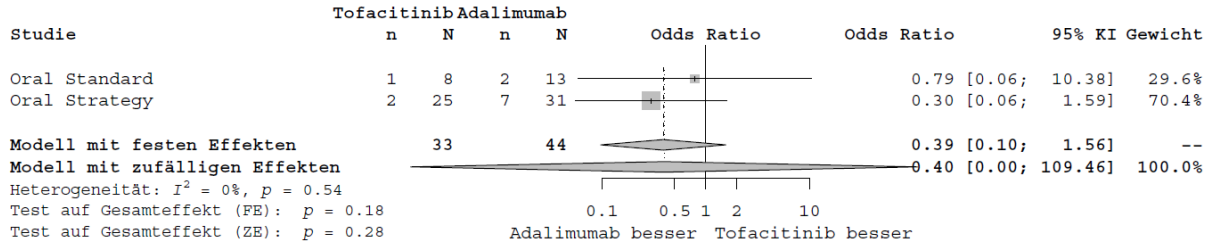


Abbildung 5: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

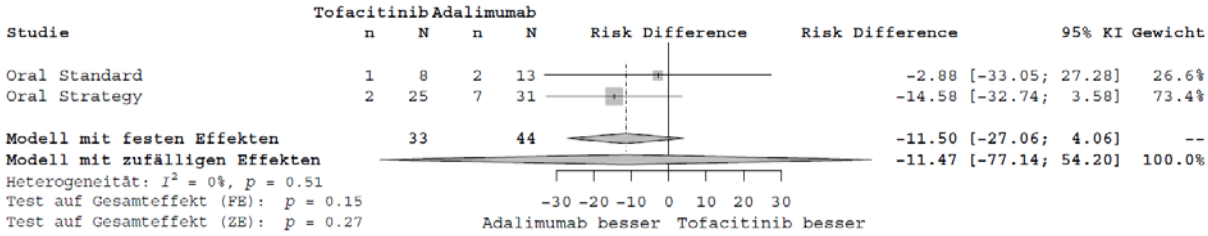


Abbildung 6: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

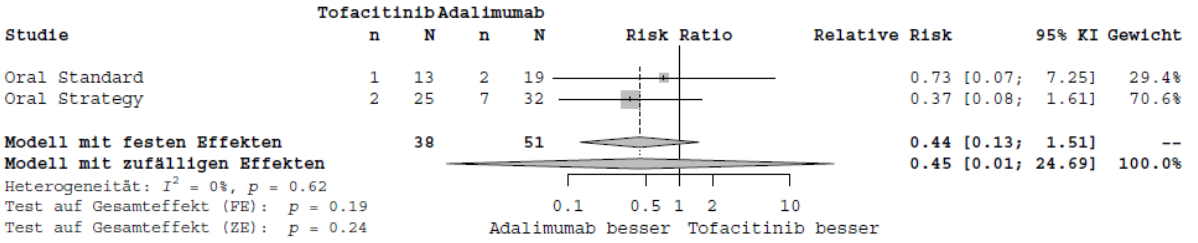


Abbildung 7: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

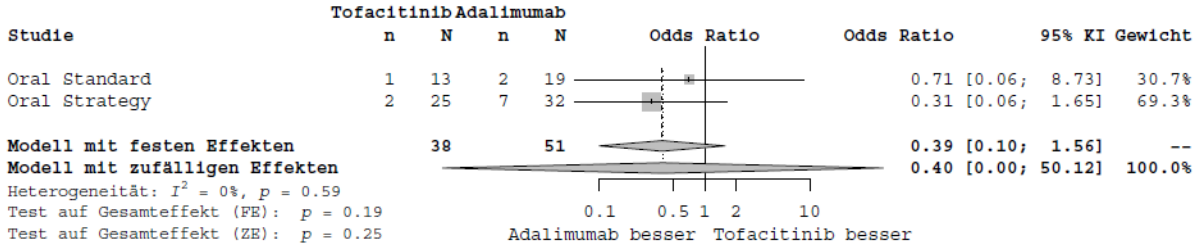


Abbildung 8: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

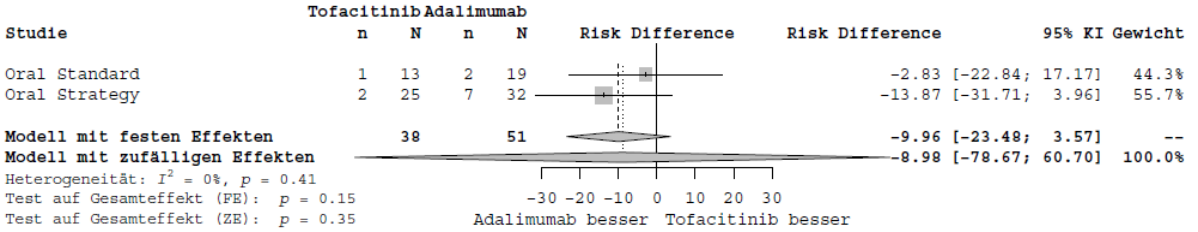


Abbildung 9: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(ESR) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-8: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	2/13 (15,4)	7/19 (36,8)	0,42 [0,10–1,70], p = 0,223 0,31 [0,05–1,83], p = 0,197 -21,46% [-50,70%–7,79%], p = 0,150
ORAL STRATEGY	6/29 (20,7)	11/35 (31,4)	0,66 [0,28–1,56], p = 0,343 0,57 [0,18–1,79], p = 0,336 -10,74% [-32,04%–10,57%], p = 0,323
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,57 [0,27–1,19], p = 0,135 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	2/8 (25,0)	7/13 (53,8)	0,46 [0,13–1,71], p = 0,248 0,29 [0,04–1,98], p = 0,205 -28,85% [-69,28%–11,59%], p = 0,162
ORAL STRATEGY	6/25 (24,0)	11/31 (35,5)	0,68 [0,29–1,57], p = 0,364 0,57 [0,18–1,86], p = 0,355 -11,48% [-35,23%–12,26%], p = 0,343
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,60 [0,30–1,22], p = 0,158 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	2/13 (15,4)	7/19 (36,8)	0,42 [0,10–1,70], p = 0,223 0,31 [0,05–1,83], p = 0,197 -21,46% [-50,70%–7,79%], p = 0,150
ORAL STRATEGY	6/25 (24,0)	11/32 (34,4)	0,70 [0,30–1,63], p = 0,405 0,60 [0,19–1,95], p = 0,398 -10,38% [-33,85%–13,10%], p = 0,386
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,59 [0,29–1,22], p = 0,158 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate)*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Betreffend der Krankheitsaktivität zeigte sich für den DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Dieses Ergebnis konnte anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalysen auf Ebene der Einzelstudien bestätigt werden.

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

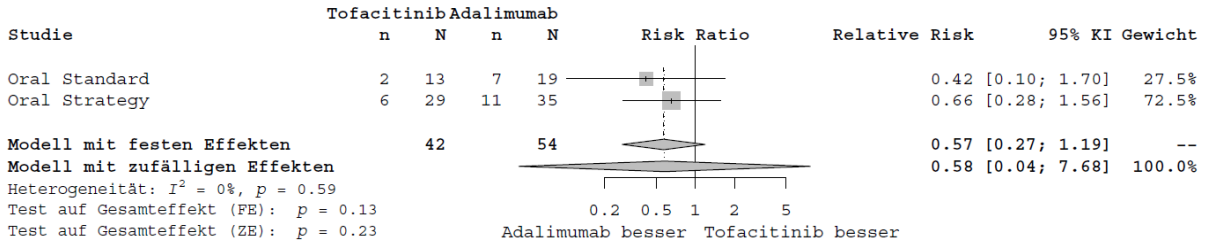


Abbildung 10: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

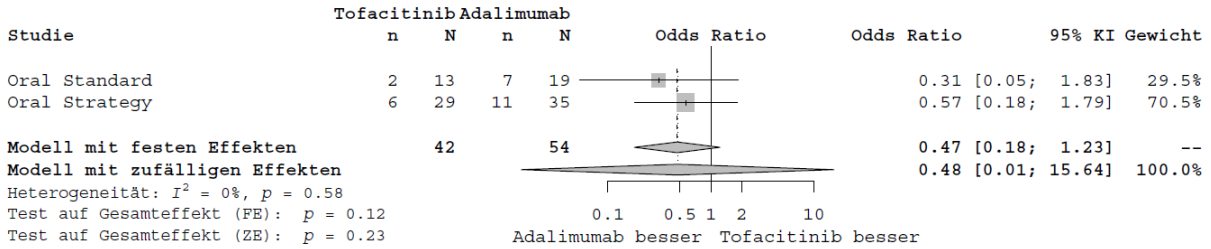


Abbildung 11: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

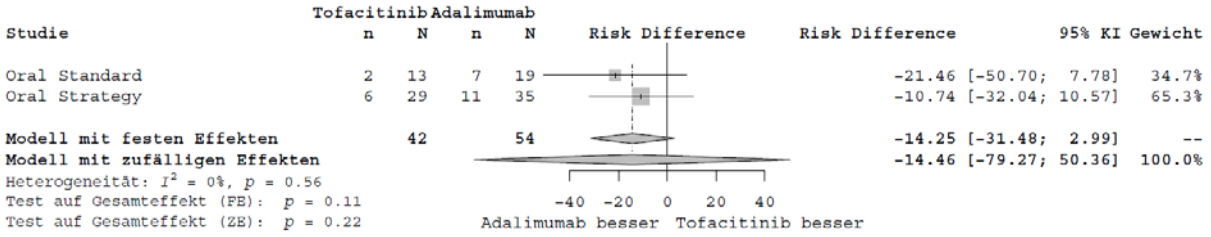


Abbildung 12: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Die nicht signifikanten Unterschiede innerhalb der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY spiegelten sich ebenso im Rahmen der Meta-Analyse wider. Bei fehlender Heterogenität (I^2 = 0 %) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalysen zeigte sich für die Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX (siehe Abbildung 13 bis Abbildung 18).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

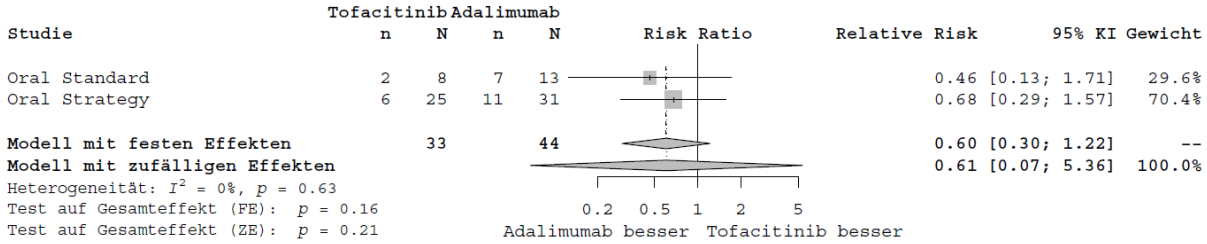


Abbildung 13: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

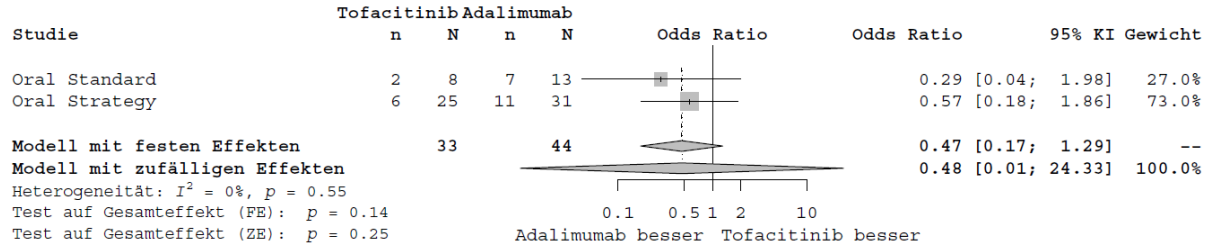


Abbildung 14: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

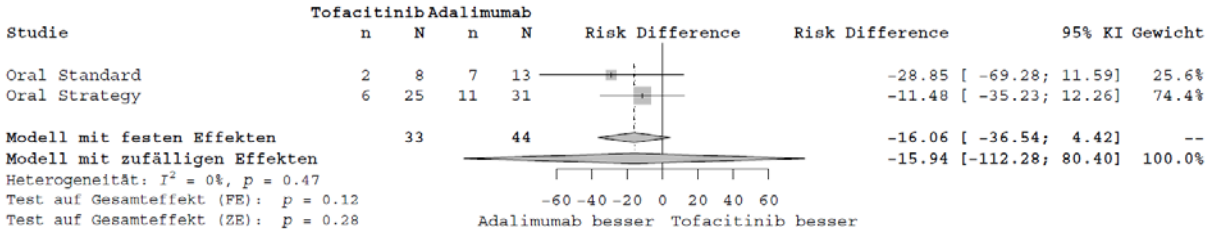


Abbildung 15: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

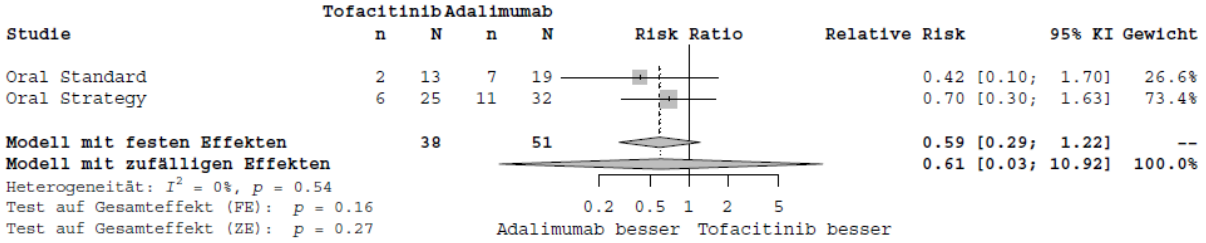


Abbildung 16: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

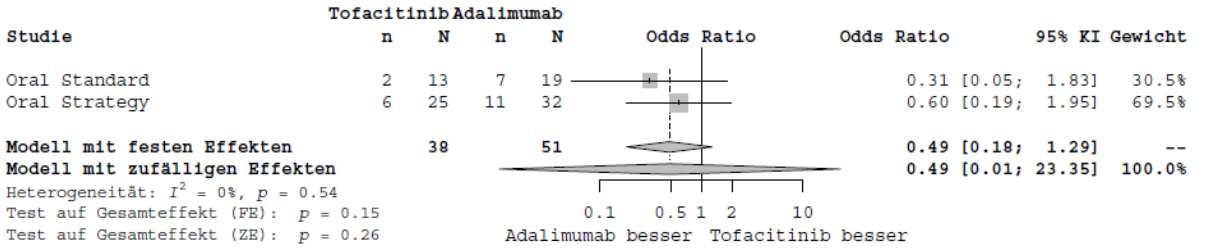


Abbildung 17: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

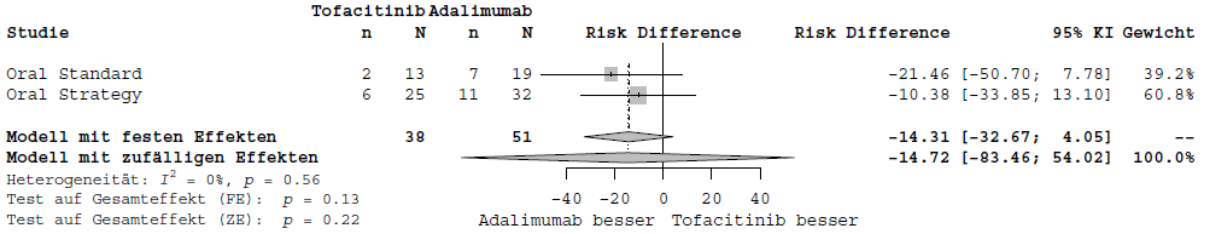


Abbildung 18: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(ESR) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

3.1.1.2.2 Endpunkt „DAS28-4(CRP)“ nach 12 Monaten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „DAS28-4(CRP)“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Operationalisierung des Endpunkts „DAS28-4(CRP)“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der DAS28-4(CRP) ist ein gewichteter Score für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. CRP-Wert • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) Die Einzelkomponenten und somit auch der DAS28-4(CRP) wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der DAS28-4(CRP) hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 9,4 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission), • DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der DAS28-4(CRP) ist ein gewichteter Score für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. CRP-Wert • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) Die Einzelkomponenten und somit auch der DAS28-4(CRP) wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der DAS28-4(CRP) hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 9,4 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission), • DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsakivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer.

Studie	Operationalisierung
	Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert.

Tabelle 3-10: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „DAS28-4(CRP)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus vier Einzelkomponenten zusammen, die bezüglich des Verzerrungspotenzials einheitlich eingestuft werden können.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(CRP)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-11: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	3/14 (21,4)	4/19 (21,1)	1,02 [0,27–3,84], p = 0,979 1,02 [0,19–5,53], p = 0,979 0,38% [-27,87%–28,63%], p = 0,979
ORAL STRATEGY	7/29 (24,1)	13/35 (37,1)	0,65 [0,30–1,41], p = 0,276 0,54 [0,18–1,61], p = 0,267 -13,00% [-35,34%–9,33%], p = 0,254
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,73 [0,38–1,43], p = 0,360 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	3/9 (33,3)	4/13 (30,8)	1,08 [0,32–3,71], p = 0,899 1,13 [0,18–6,93], p = 0,899 2,56% [-37,16%–42,29%], p = 0,899
ORAL STRATEGY	7/25 (28,0)	13/31 (41,9)	0,67 [0,31–1,42], p = 0,293 0,54 [0,17–1,66], p = 0,282 -13,94% [-38,66%–10,79%], p = 0,269
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,76 [0,40–1,44], p = 0,398 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	3/14 (21,4)	4/19 (21,1)	1,02 [0,27–3,84], p = 0,979 1,02 [0,19–5,53], p = 0,979 0,38% [-27,87%–28,63%], p = 0,979
ORAL STRATEGY	7/25 (28,0)	13/32 (40,6)	0,69 [0,32–1,47], p = 0,334 0,57 [0,18–1,75], p = 0,324 -12,63% [-37,11%–11,86%], p = 0,312
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,76 [0,40–1,47], p = 0,422 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, CRP = C-reaktives Protein, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Für den Endpunkt „DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission)“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Während die Responderraten in der Studie ORAL STANDARD vergleichbar waren, lag diese in der Studie ORAL STRATEGY leicht höher im Adalimumab+MTX Behandlungsarm.

Die Ergebnisse werden anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalysen gestützt.

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

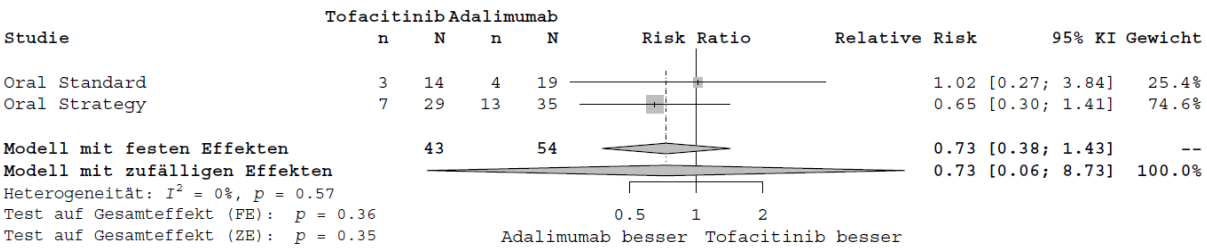


Abbildung 19: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

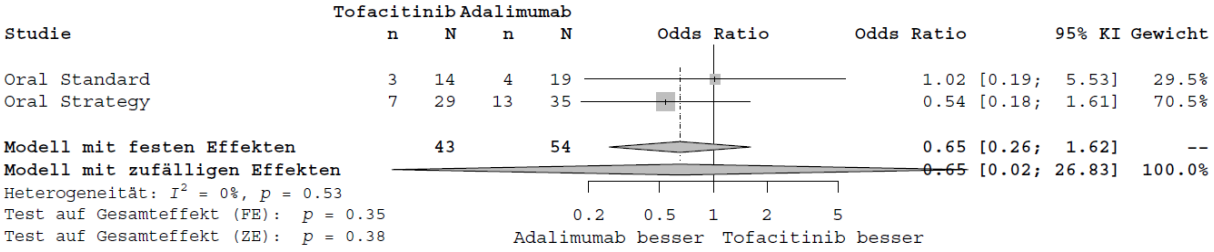


Abbildung 20: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

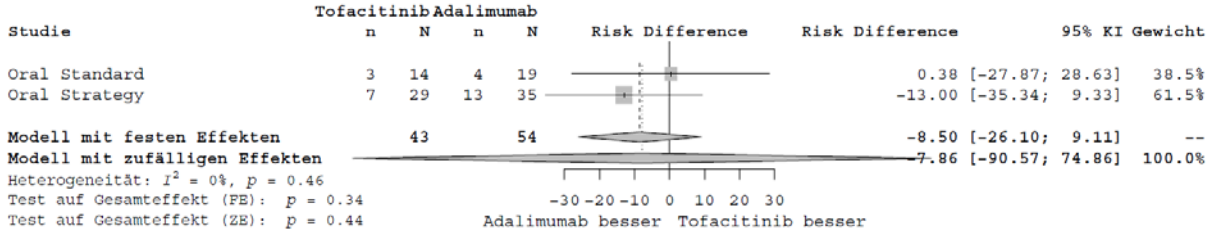


Abbildung 21: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse bei fehlender Heterogenität (I^2 = 0 %) zum DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 22 bis Abbildung 27).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

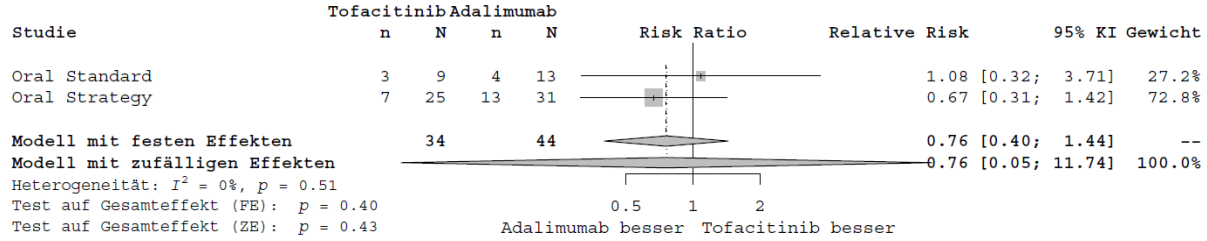


Abbildung 22: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

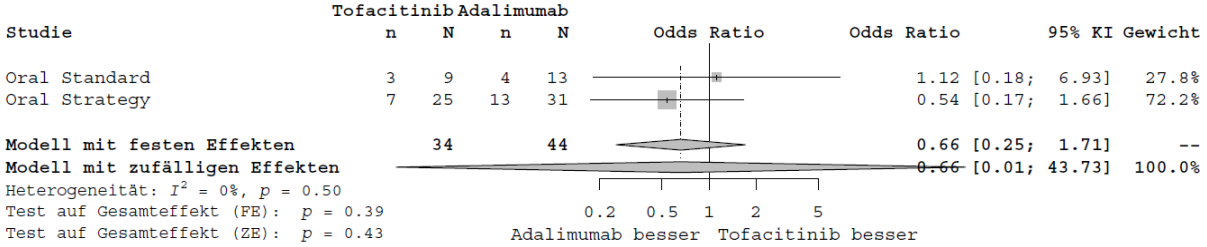


Abbildung 23: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

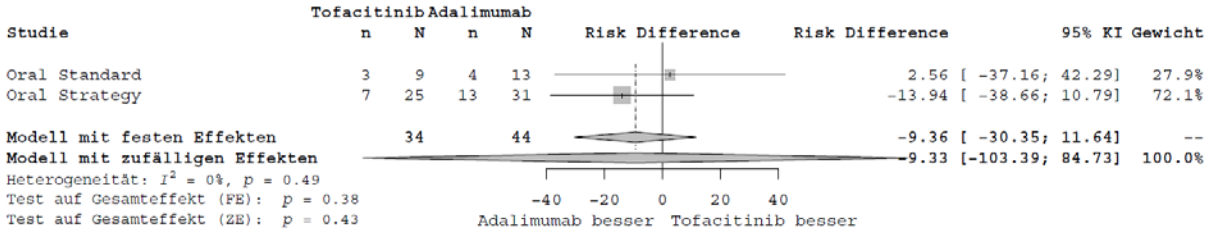


Abbildung 24: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

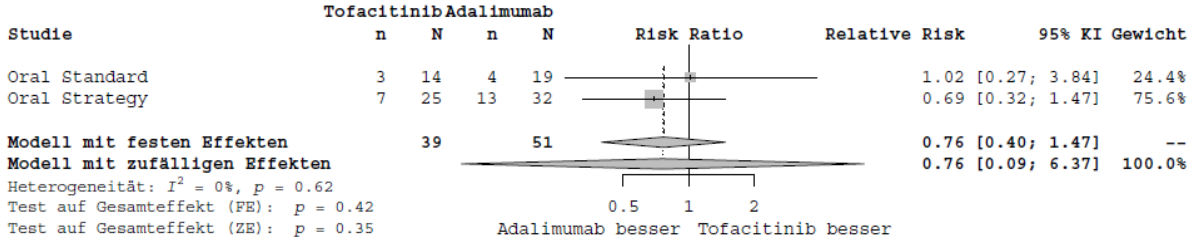


Abbildung 25: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

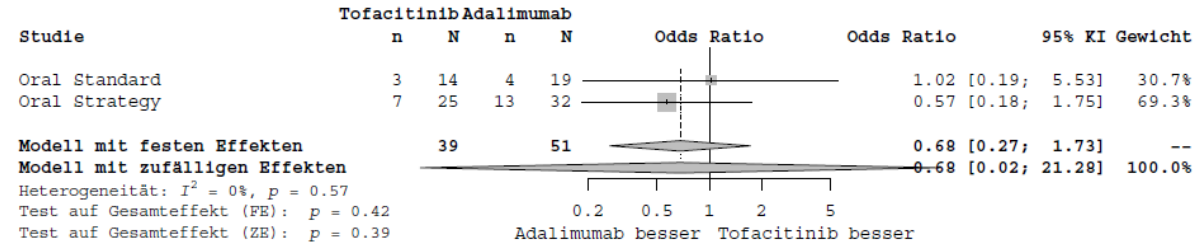


Abbildung 26: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

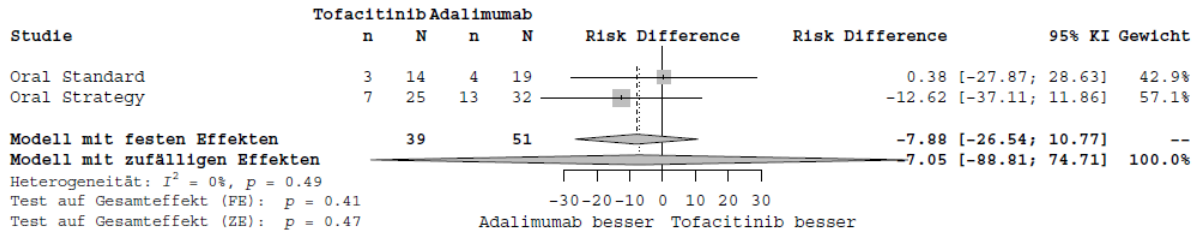


Abbildung 27: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – DAS28-4(CRP) < 2,6“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-12: Ergebnisse für den Endpunkt „DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	8/19 (42,1)	0,68 [0,25–1,81], p = 0,439 0,55 [0,13–2,40], p = 0,427 -13,53% [-45,98%–18,91%], p = 0,414
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	19/35 (54,3)	0,89 [0,55–1,44], p = 0,635 0,79 [0,29–2,11], p = 0,632 -6,01% [-30,57%–18,55%], p = 0,631
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,83 [0,54–1,29], p = 0,404 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	4/9 (44,4)	8/13 (61,5)	0,72 [0,31–1,69], p = 0,452 0,50 [0,09–2,81], p = 0,431 -17,09% [-58,97%–24,78%], p = 0,424
ORAL STRATEGY	14/25 (56,0)	18/31 (58,1)	0,96 [0,61–1,53], p = 0,877 0,92 [0,32–2,66], p = 0,877 -2,06% [-28,15%–24,02%], p = 0,877
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,89 [0,60–1,34], p = 0,588 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	8/19 (42,1)	0,68 [0,25–1,81], p = 0,439 0,55 [0,13–2,40], p = 0,427 -13,53% [-45,98%–18,91%], p = 0,414
ORAL STRATEGY	14/25 (56,0)	19/32 (59,4)	0,94 [0,60–1,48], p = 0,799 0,87 [0,30–2,51], p = 0,798 -3,38% [-29,22%–22,47%], p = 0,798
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,87 [0,57–1,32], p = 0,502 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, CRP = C-reaktives Protein, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*),, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In der Responderanalyse zum DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 zur Krankheitsaktivität ergab sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Dieses Ergebnis konnte anhand der Sensitivitätsanalysen innerhalb der Einzelstudien bestätigt werden.

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

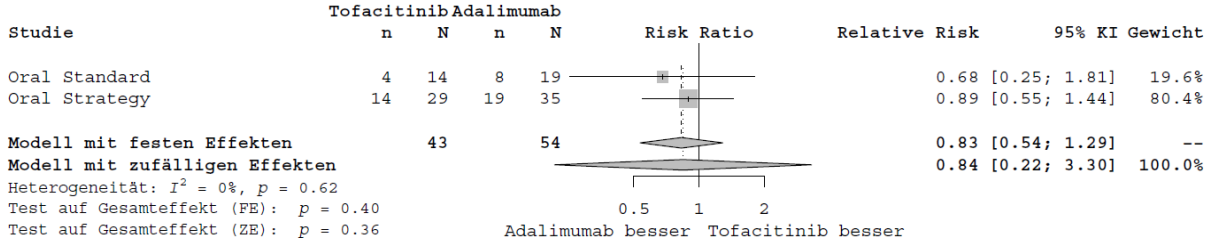


Abbildung 28: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

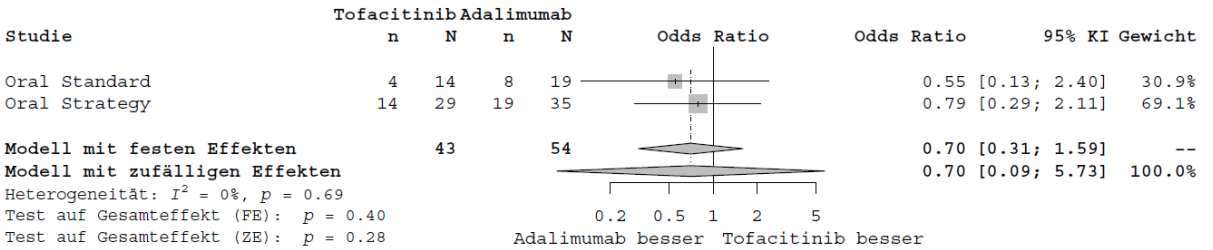


Abbildung 29: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

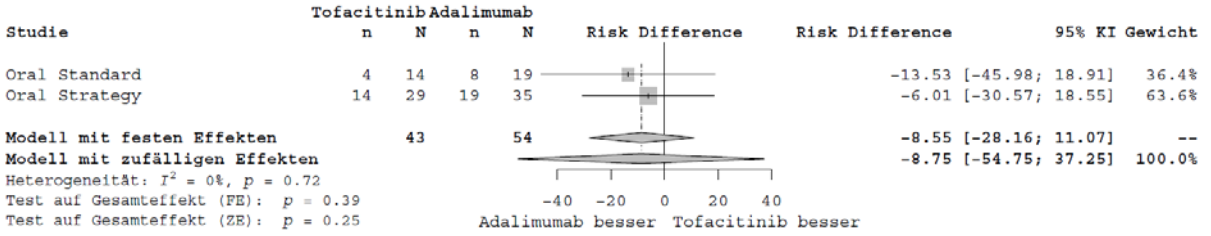


Abbildung 30: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse bei Vorliegen von fehlender Heterogenität (I^2 = 0 %) zum DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 31 bis Abbildung 36).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

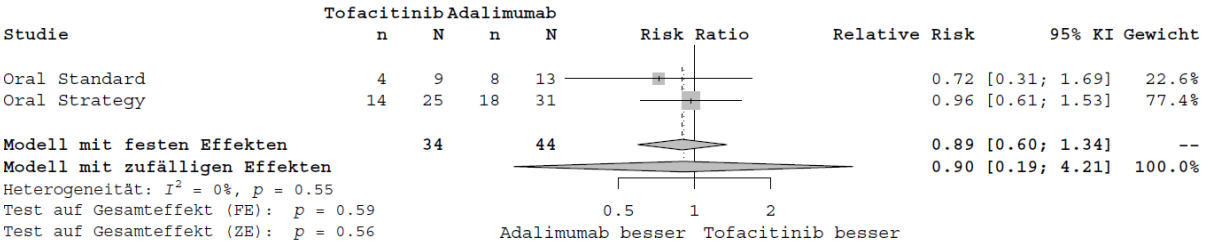


Abbildung 31: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

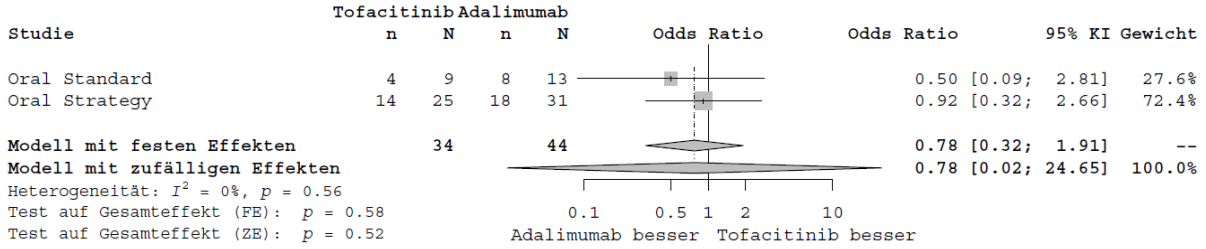


Abbildung 32: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

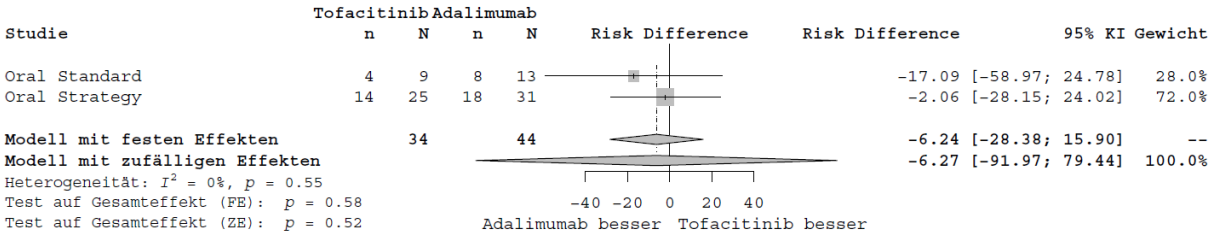


Abbildung 33: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

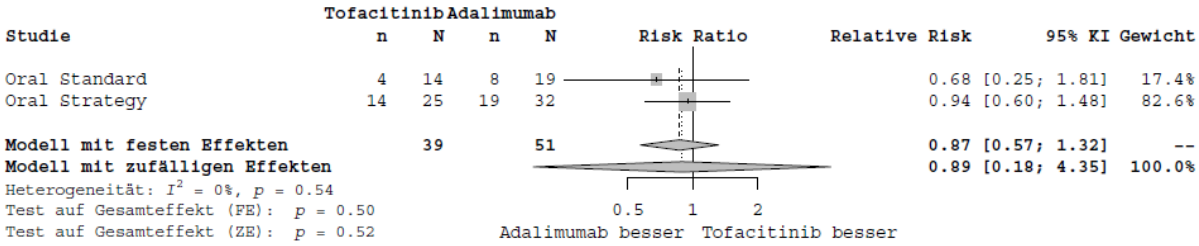


Abbildung 34: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

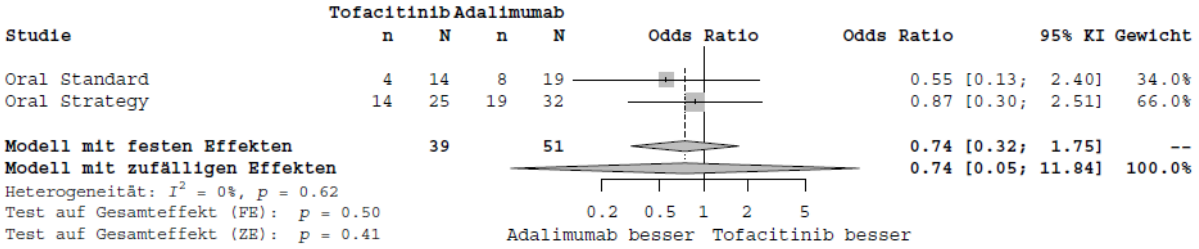


Abbildung 35: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

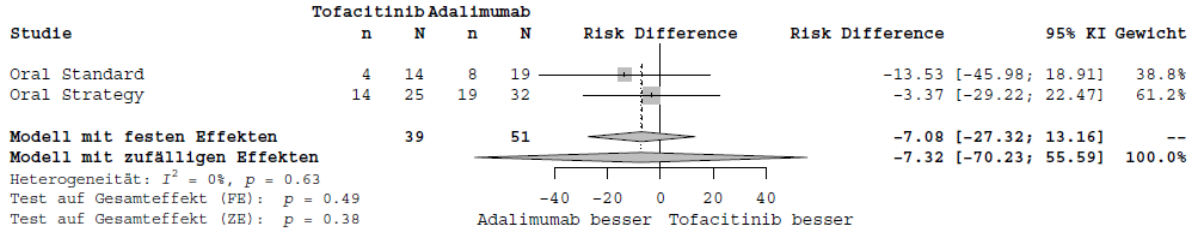


Abbildung 36: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – DAS28-4(CRP) ≤ 3,2“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

3.1.1.2.3 Endpunkt „EULAR-Response“ nach 12 Monaten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „EULAR-Response“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Operationalisierung des Endpunkts „EULAR-Response“ nach 12 Monaten

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>ORAL STANDARD</td><td>EULAR-Response misst die Veränderung der Krankheitsaktivität im Verlauf. Ein Patient wird in eine der drei Kategorien eingestuft: keine Verbesserung, moderate Verbesserung, guteVerbesserung (jeweils gegenüber Baseline). Die drei Kategorien sind anhand des folgenden Schemas definiert:
<table>
<tr><td rowspan="2">Aktueller DAS28-4 Wert</td><td colspan="3">DAS28-4 Änderung gegenüber Baseline</td></tr>
<tr><td>> 1,2</td><td>> 0,6 und ≤ 1,2</td><td>≤ 0,6</td></tr>
<tr><td>≤ 3,2</td><td>gute Verbesserung</td><td>moderate Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td></tr>
<tr><td>> 3,2 und ≤ 5,1</td><td>moderate Verbesserung</td><td>moderate Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td></tr>
<tr><td>> 5,1</td><td>moderate Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td></tr>
</table>
Der DAS28-4 wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben (s. Abschnitte zu DAS28-4). Er wurde mittels zweier verschiedener Operationalisierungen ausgewertet: ESR und CRP, folglich wird auch die EULAR-Response in diesem Abschnitt für beide Varianten dargestellt.
Es werden Responderanalysen zu Monat 12 für „gute Verbesserung“ sowie für „gute oder moderate Verbesserung“ dargestellt. Fehlende Werte werden gemäß der sog. Nonresponder Imputation (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer.
Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben.
Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ESR wurde nur in solchen Zentren erhoben, bei denen die Voraussetzungen für eine direkte Weiterleitung des Testergebnisses an das Zentrallabor gegeben waren, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Daher ist die Zahl der Patienten für die EULAR-Response mittels ESR deutlich niedriger als für die Response mittels CRP bzw. als das eigentliche FAS Kollektiv (< 30 % Unterschied). Dieser Aspekt führt dazu, dass der Endpunkt EULAR-Response(ESR) im Folgenden als hochverzerrt eingestuft wird und dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des DAS-28-4(ESR) nicht möglich ist.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>ORAL STRATEGY</td><td>EULAR-Response misst die Veränderung der Krankheitsaktivität im Verlauf. Ein Patient wird in eine der drei Kategorien eingestuft: keine Verbesserung, moderate Verbesserung, guteVerbesserung (jeweils gegenüber Baseline). Die drei Kategorien sind anhand des folgenden Schemas definiert:
<table>
<tr><td rowspan="2">Aktueller DAS28-4 Wert</td><td colspan="3">DAS28-4 Änderung gegenüber Baseline</td></tr>
<tr><td>> 1,2</td><td>> 0,6 und ≤ 1,2</td><td>≤ 0,6</td></tr>
<tr><td>≤ 3,2</td><td>gute Verbesserung</td><td>moderate Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td></tr>
<tr><td>> 3,2 und ≤ 5,1</td><td>moderate Verbesserung</td><td>moderate Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td></tr>
<tr><td>> 5,1</td><td>moderate Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td><td>keine Verbesserung</td></tr>
</table>
Der DAS28-4 wurde mittels zweier verschiedener Operationalisierungen ausgewertet: ESR und CRP, folglich wird auch die EULAR-Response in diesem Abschnitt für beide Varianten dargestellt.Während die Einzelkomponenten 1., 2. und 4. des DAS28-4 zu Studienbeginn, Woche 6, Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12 erhoben wurden, wurde der ESR-Wert lediglich zu Studienbeginn, Monat 3, Monat 6 und Monat 12 erhoben (s. Abschnitte zu DAS28-4). Der CRP-Wert wurde hingegen zu jedem Studienzeitpunkt gemessen.
Es werden Responderanalysen zu Monat 12 für „gute Verbesserung“ sowie für „gute oder moderate Verbesserung“ dargestellt. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer.

Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben.
Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.</td></tr>
</table>

Tabelle 3-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EULAR-Response“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die kombinierten Endpunkte DAS28-4(ESR) und DAS28-4(CRP) setzen sich aus vier Einzelkomponenten zusammen, die bezüglich des Verzerrungspotenzials einheitlich eingestuft werden können.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EULAR-Response“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-15: Ergebnisse für den Endpunkt „EULAR-Response (ESR)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Morbidität			
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten (NRI)			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	2/13 (15,4)	7/19 (36,8)	0,42 [0,10–1,70], p = 0,223 0,31 [0,05–1,83], p = 0,197 -21,46% [-50,70%–7,79%], p = 0,150
ORAL STRATEGY	6/29 (20,7)	11/35 (31,4)	0,66 [0,28–1,56], p = 0,343 0,57 [0,18–1,79], p = 0,336 -10,74% [-32,04%–10,57%], p = 0,323
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,57 [0,27–1,19], p = 0,135 I^2 = 0 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	7/13 (53,8)	13/19 (68,4)	0,79 [0,44–1,42], p = 0,425 0,54 [0,13–2,31], p = 0,405 -14,57% [-48,80%–19,65%], p = 0,404
ORAL STRATEGY	24/29 (82,8)	31/35 (88,6)	0,93 [0,76–1,15], p = 0,515 0,62 [0,15–2,56], p = 0,508 -5,81% [-23,14%–11,51%], p = 0,511
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,89 [0,72–1,11], p = 0,305 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten – keine Imputation			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	2/8 (25,0)	7/13 (53,8)	0,46 [0,13–1,71], p = 0,248 0,29 [0,04–1,98], p = 0,205 -28,85% [-69,28%–11,59%], p = 0,162
ORAL STRATEGY	6/25 (24,0)	11/31 (35,5)	0,68 [0,29–1,57], p = 0,364 0,57 [0,18–1,86], p = 0,355 -11,48% [-35,23%–12,26%], p = 0,343
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,60 [0,30–1,22], p = 0,158 I^2 = 0 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	7/8 (87,5)	12/13 (92,3)	0,95 [0,70–1,29], p = 0,731 0,58 [0,03–10,86], p = 0,718 -4,81% [-31,92%–22,30%], p = 0,728
ORAL STRATEGY	24/25 (96,0)	30/31 (96,8)	0,99 [0,90–1,10], p = 0,878 0,80 [0,05–13,47], p = 0,877 -0,77% [-10,66%–9,11%], p = 0,878
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,98 [0,88–1,09], p = 0,726 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten – LOCF			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	2/13 (15,4)	7/19 (36,8)	0,42 [0,10–1,70], p = 0,223 0,31 [0,05–1,83], p = 0,197 -21,46% [-50,70%–7,79%], p = 0,150
ORAL STRATEGY	6/25 (24,0)	11/32 (34,4)	0,70 [0,30–1,63], p = 0,405 0,60 [0,19–1,95], p = 0,398 -10,38% [-33,85%–13,10%], p = 0,386
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,59 [0,29–1,22], p = 0,158 I^2 = 0 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	9/13 (69,2)	14/19 (73,7)	0,94 [0,60–1,48], p = 0,787 0,80 [0,17–3,82], p = 0,783 -4,45% [-36,41%–27,51%], p = 0,785
ORAL STRATEGY	24/25 (96,0)	31/32 (96,9)	0,99 [0,90–1,10], p = 0,861 0,77 [0,05–13,02], p = 0,859 -0,88% [-10,64%–8,89%], p = 0,861
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,98 [0,84–1,13], p = 0,748 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Für den Endpunkt „EULAR-Response – Gute Verbesserung“ bzw. „EULAR-Response – Gute oder moderate Verbesserung“, bestimmt mittels ESR-Wert, zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalysen konnte in keiner der Einzelstudien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitininb+MTX und Adalimumab+MTX festgestellt werden.

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

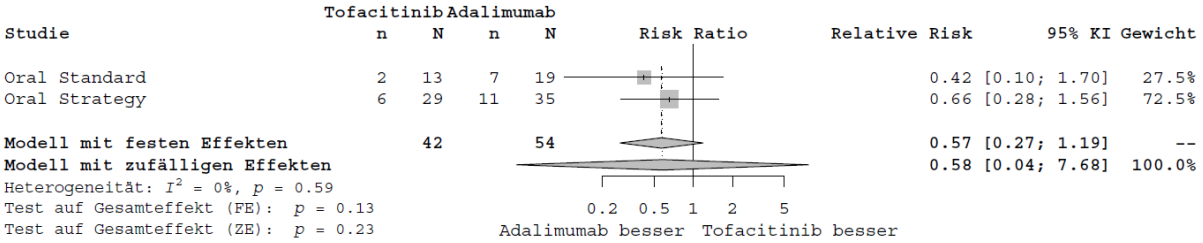


Abbildung 37: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

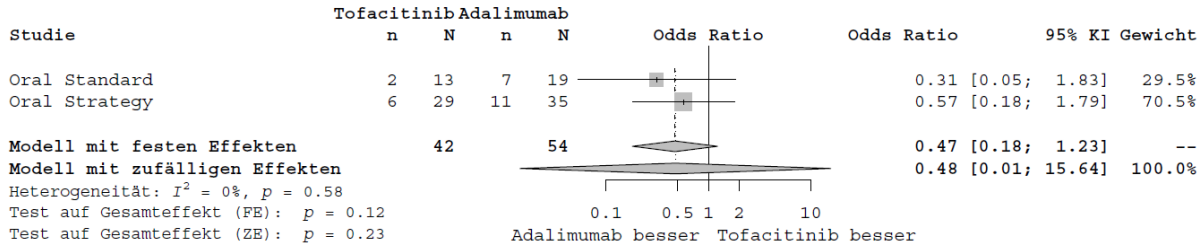


Abbildung 38: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

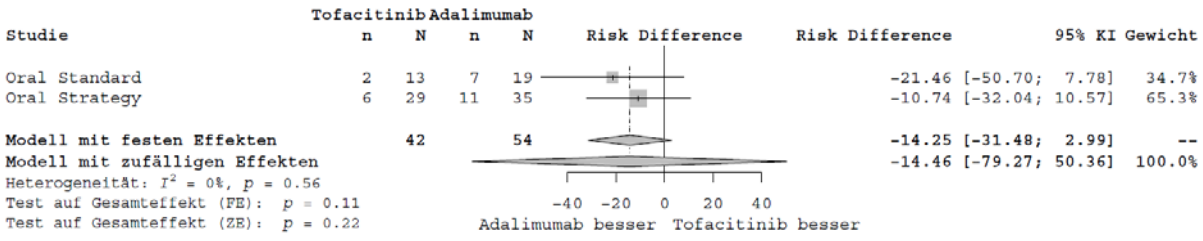


Abbildung 39: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

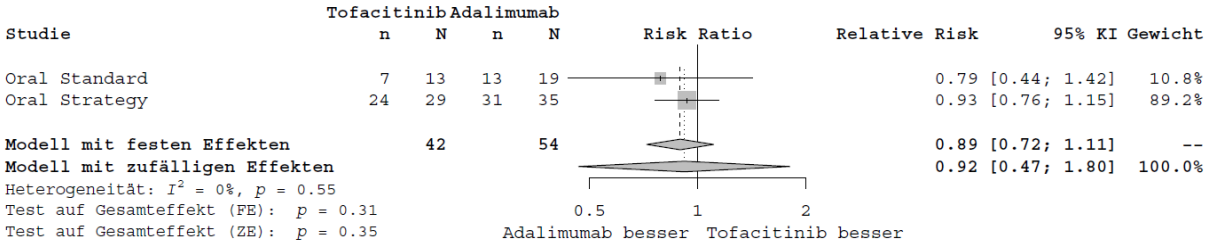


Abbildung 40: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

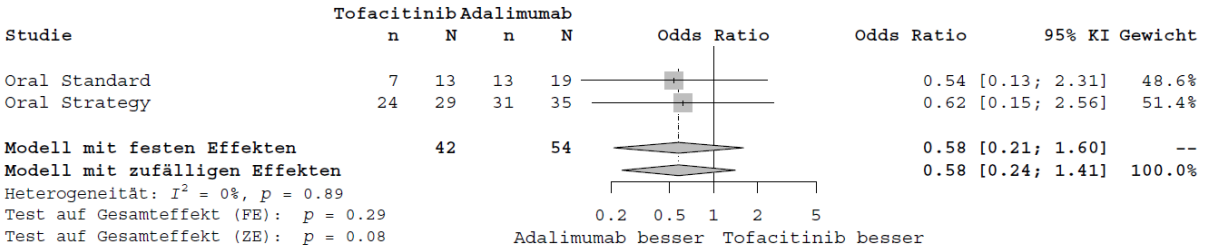


Abbildung 41: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

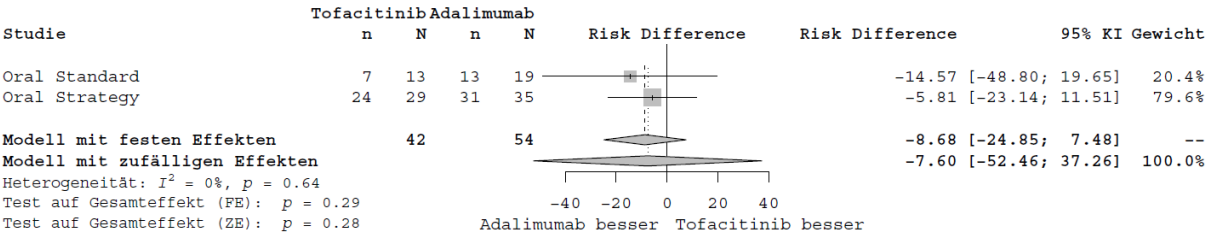


Abbildung 42: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Hinsichtlich des Endpunkts „EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“ sowie „EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“ konnte zwischen den Behandlungsarmen innerhalb einer Einzelstudie sowie auch in der meta-analytischen Zusammenfassung kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden. Die jeweiligen Meta-Analysen wiesen keine Heterogenität auf (I^2 = 0 %). Diese Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 43 bis Abbildung 54).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

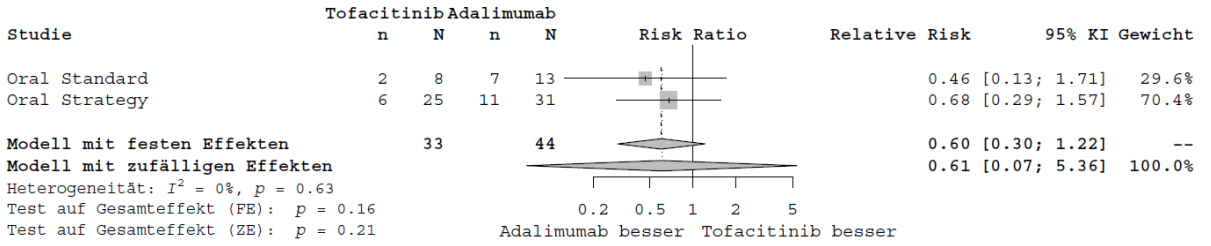


Abbildung 43: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

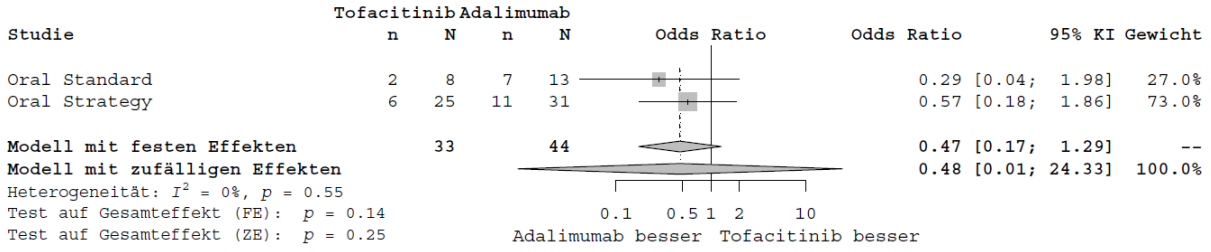


Abbildung 44: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

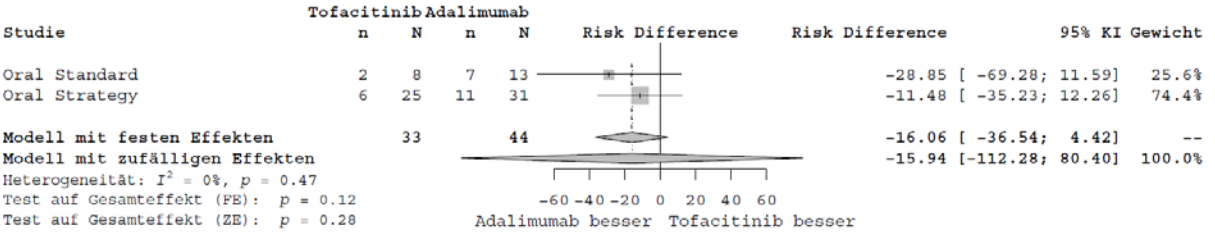


Abbildung 45: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

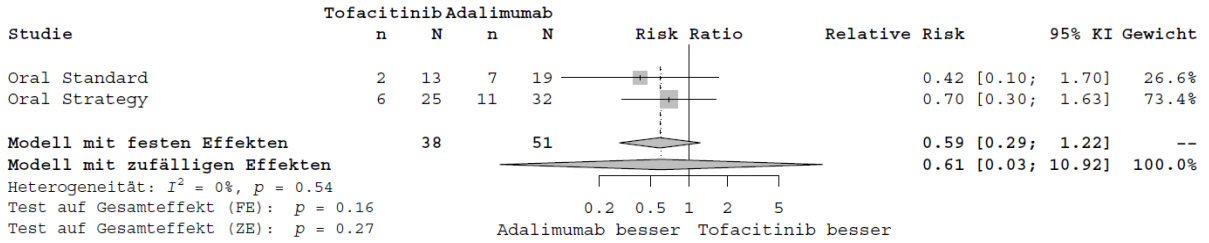


Abbildung 46: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

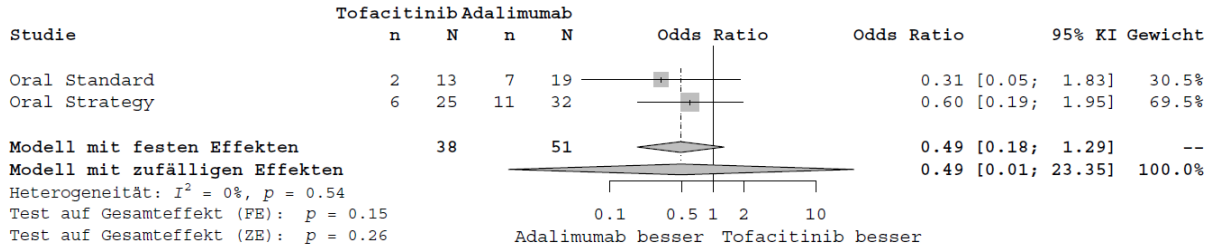


Abbildung 47: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

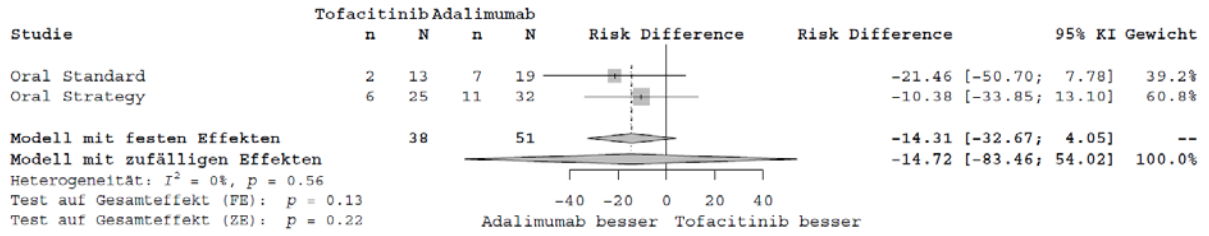


Abbildung 48: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

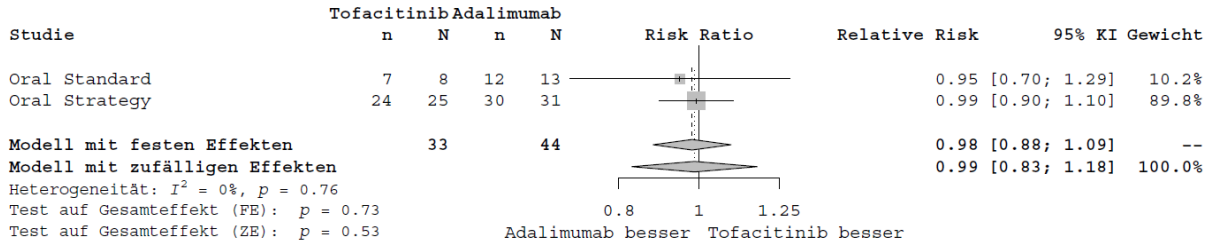


Abbildung 49: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

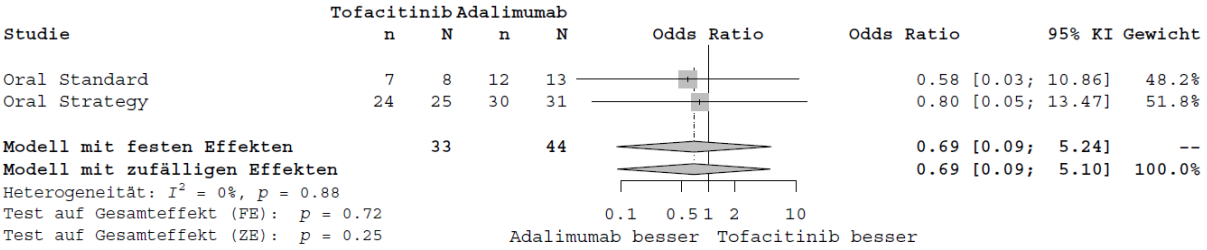


Abbildung 50: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

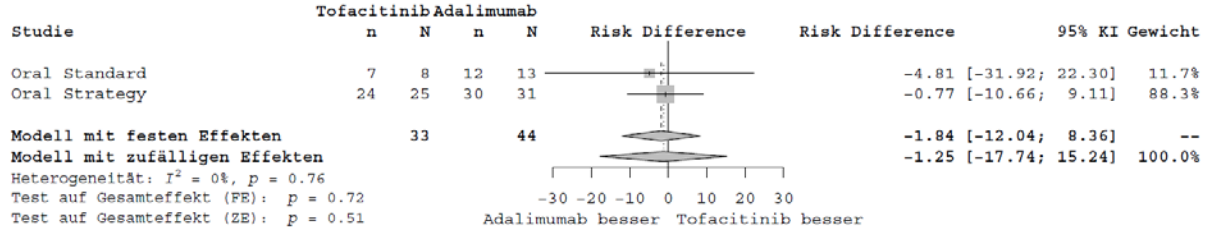


Abbildung 51: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

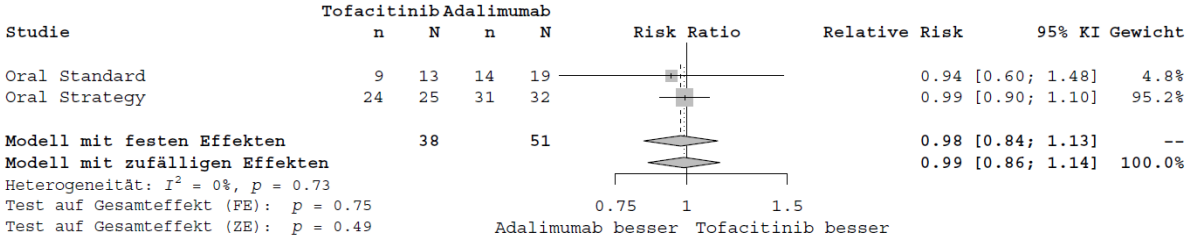


Abbildung 52: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

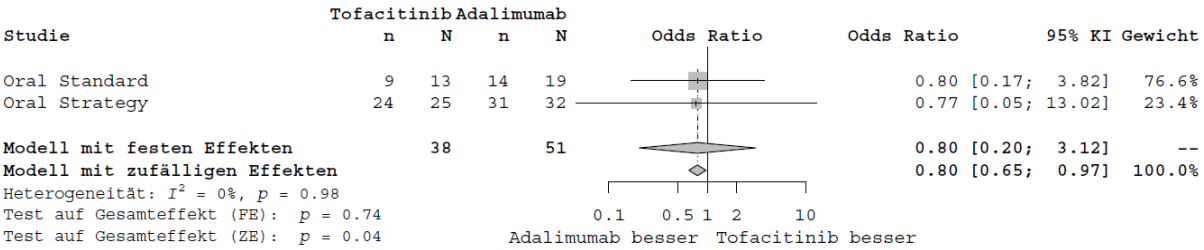


Abbildung 53: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

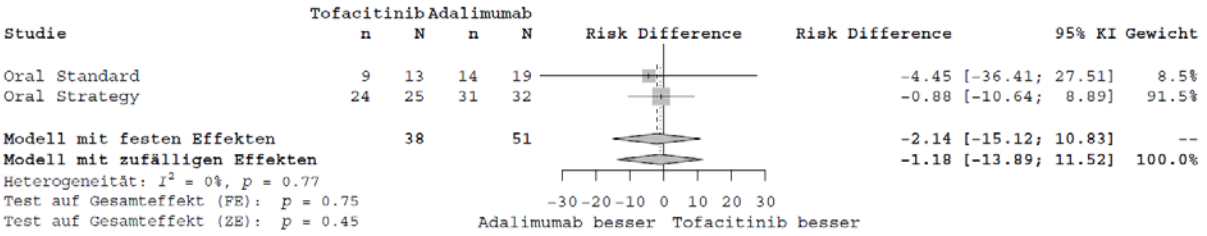


Abbildung 54: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (ESR) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-16: Ergebnisse für den Endpunkt „EULAR-Response (CRP)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Morbidität			
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	8/19 (42,1)	0,68 [0,25–1,81], p = 0,439 0,55 [0,13–2,40], p = 0,427 -13,53% [-45,98%–18,91%], p = 0,414
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	19/35 (54,3)	0,89 [0,55–1,44], p = 0,635 0,79 [0,29–2,11], p = 0,632 -6,01% [-30,57%–18,55%], p = 0,631
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,83 [0,54–1,29], p = 0,404 I^2 = 0 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	12/19 (63,2)	0,90 [0,51–1,60], p = 0,730 0,78 [0,19–3,19], p = 0,727 -6,02% [-39,82%–27,79%], p = 0,727
ORAL STRATEGY	24/29 (82,8)	30/35 (85,7)	0,97 [0,78–1,20], p = 0,748 0,80 [0,21–3,09], p = 0,746 -2,96% [-20,94%–15,03%], p = 0,747
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,95 [0,76–1,18], p = 0,638 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten – keine Imputation			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	4/9 (44,4)	8/13 (61,5)	0,72 [0,31–1,69], p = 0,452 0,50 [0,09–2,81], p = 0,431 -17,09% [-58,97%–24,78%], p = 0,424
ORAL STRATEGY	14/25 (56,0)	18/31 (58,1)	0,96 [0,61–1,53], p = 0,877 0,92 [0,32–2,66], p = 0,877 -2,06% [-28,15%–24,02%], p = 0,877
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,89 [0,60–1,34], p = 0,588 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	8/9 (88,9)	11/13 (84,6)	1,05 [0,76–1,46], p = 0,768 1,45 [0,11–18,96], p = 0,775 4,27% [-24,12%–32,67%], p = 0,768
ORAL STRATEGY	24/25 (96,0)	29/31 (93,5)	1,03 [0,91–1,16], p = 0,678 1,66 [0,14–19,39], p = 0,688 2,45% [-9,12%–14,02%], p = 0,678
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,03 [0,91–1,17], p = 0,614 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten – LOCF			
Gute Verbesserung			
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	8/19 (42,1)	0,68 [0,25–1,81], p = 0,439 0,55 [0,13–2,40], p = 0,427 -13,53% [-45,98%–18,91%], p = 0,414
ORAL STRATEGY	14/25 (56,0)	19/32 (59,4)	0,94 [0,60–1,48], p = 0,799 0,87 [0,30–2,51], p = 0,798 -3,38% [-29,22%–22,47%], p = 0,798
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,87 [0,57–1,32], p = 0,502 I^2 = 0 %
Gute oder moderate Verbesserung			
ORAL STANDARD	10/14 (71,4)	14/19 (73,7)	0,97 [0,63–1,49], p = 0,886 0,89 [0,19–4,19], p = 0,886 -2,26% [-33,11%–28,60%], p = 0,886
ORAL STRATEGY	24/25 (96,0)	30/32 (93,8)	1,02 [0,91–1,15], p = 0,699 1,60 [0,14–18,72], p = 0,708 2,25% [-9,12%–13,62%], p = 0,698
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,01 [0,86–1,18], p = 0,929 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, CRP = C-reaktives Protein, EULAR = *European League Against Rheumatism*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Auch für den Endpunkt „EULAR-Response – Gute Verbesserung“ bzw. „EULAR-Response – Gute oder moderate Verbesserung“, bestimmt mittels CRP-Wert, zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ebenso konnte im Rahmen der Sensitivitätsanalysen in keiner der Einzelstudien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitininb+MTX und Adalimumab+MTX festgestellt werden.

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

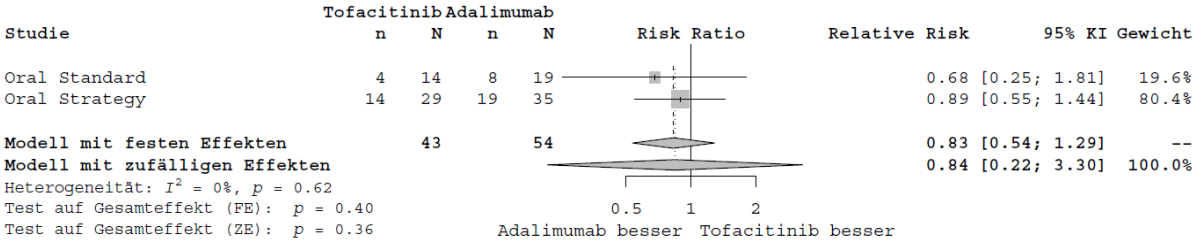


Abbildung 55: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

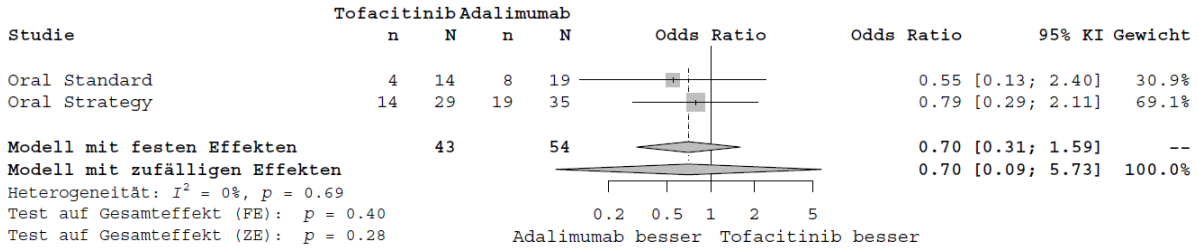


Abbildung 56: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

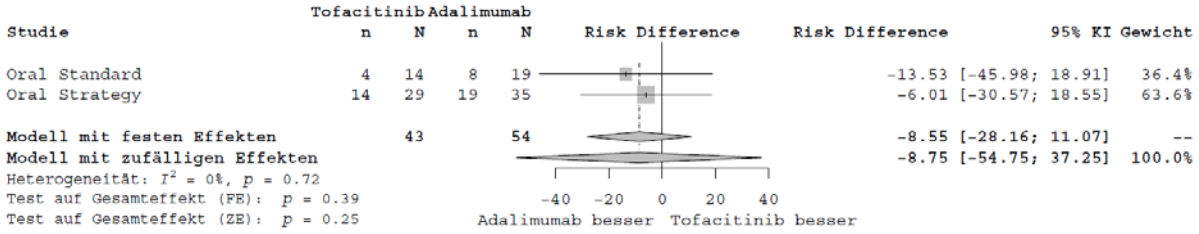


Abbildung 57: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

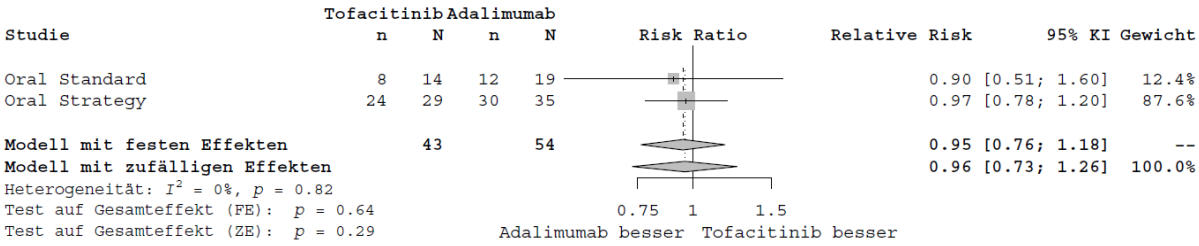


Abbildung 58: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

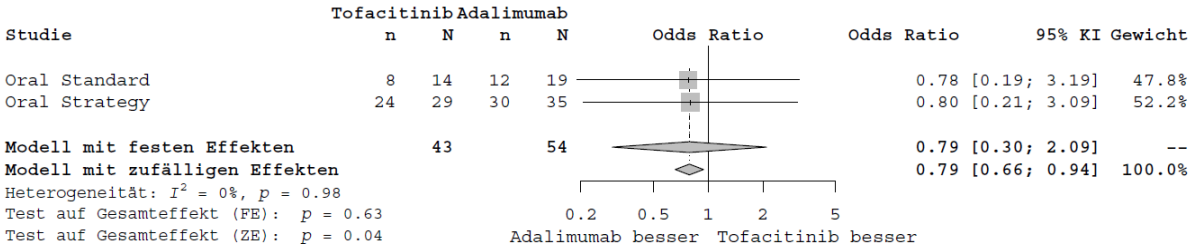


Abbildung 59: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

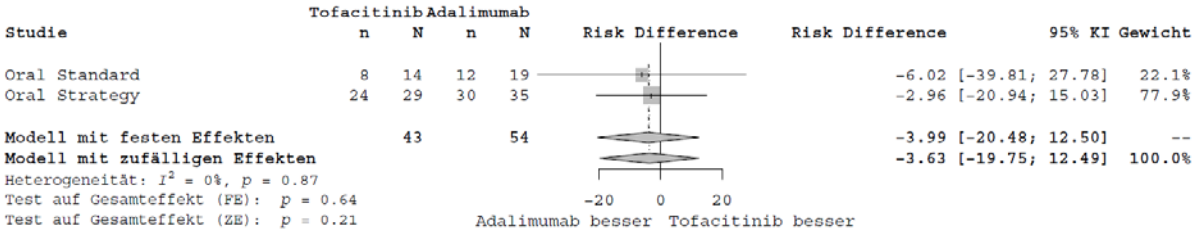


Abbildung 60: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Für den Endpunkt „EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“ beziehungsweise „EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen innerhalb einer Einzelstudie sowie auch in der meta-analytischen Zusammenfassung beobachtet werden, welches sich ebenfalls in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen widerspiegelt (siehe Abbildung 61 bis Abbildung 72). Die zugehörigen Meta-Analysen wiesen keine Heterogenität auf (I^2 = 0 %).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

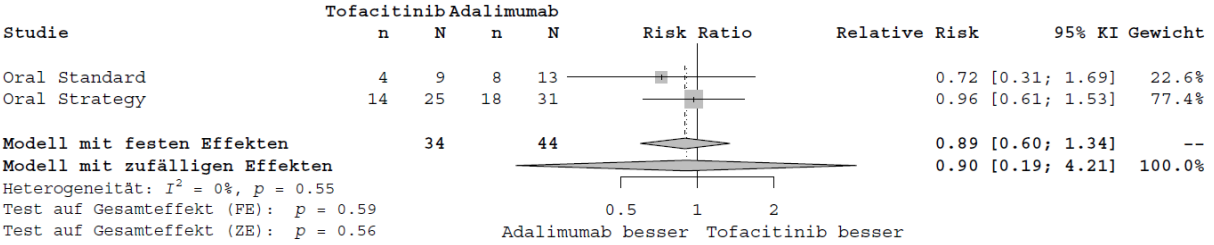


Abbildung 61: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

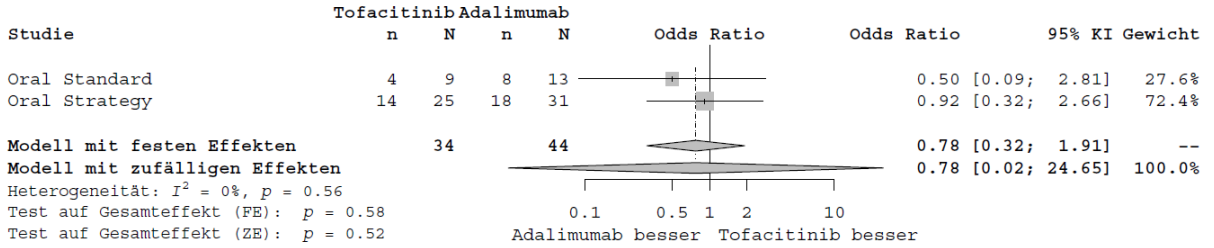


Abbildung 62: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

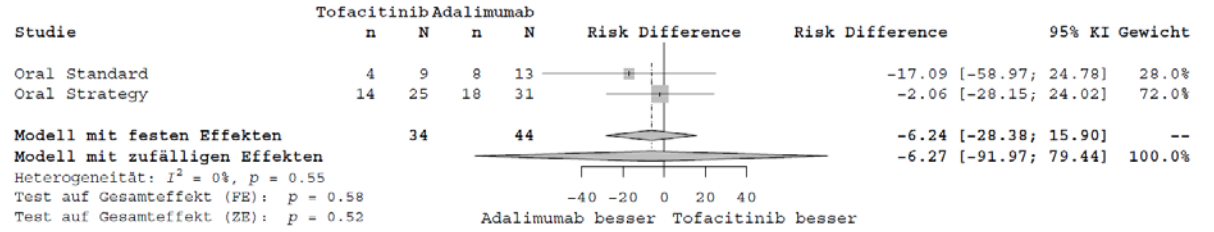


Abbildung 63: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

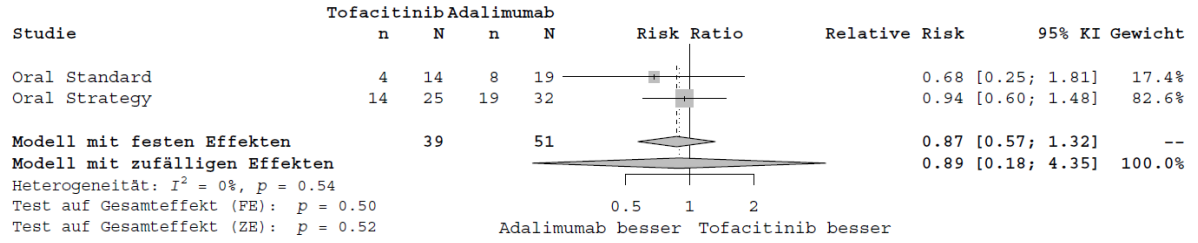


Abbildung 64: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

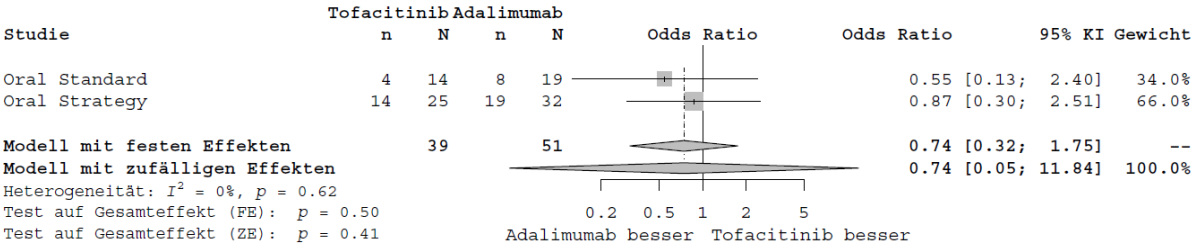


Abbildung 65: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

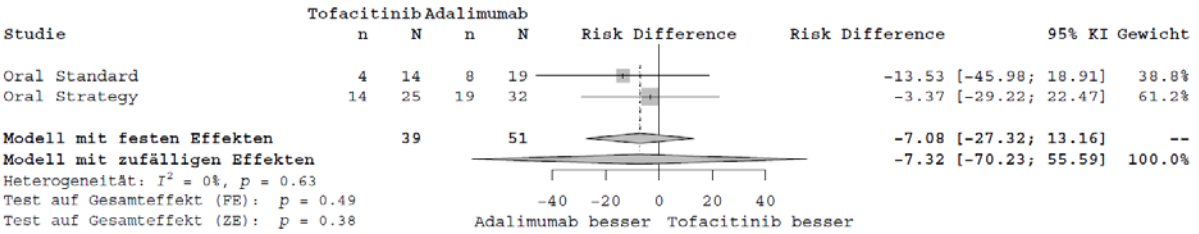


Abbildung 66: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

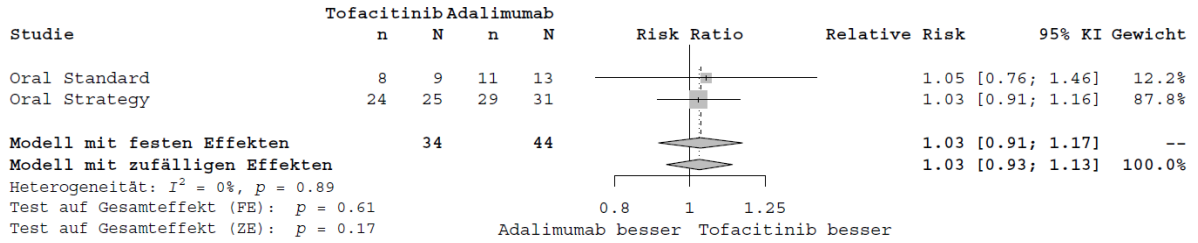


Abbildung 67: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

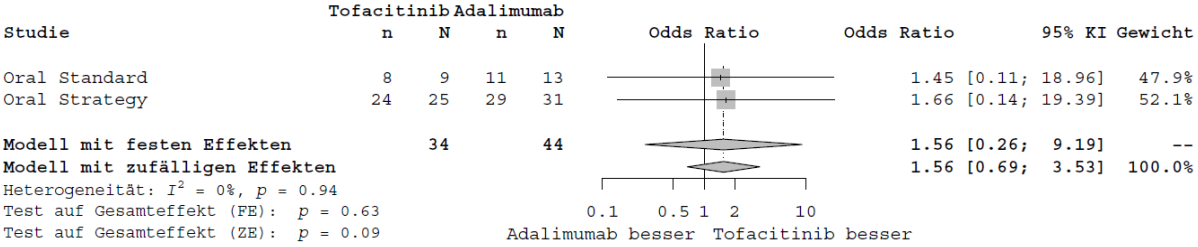


Abbildung 68: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

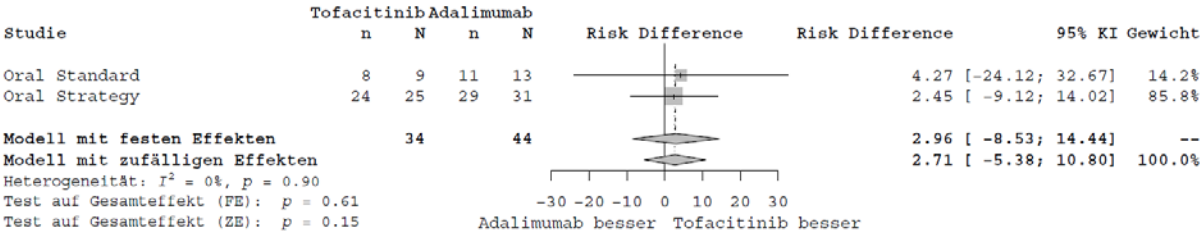


Abbildung 69: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

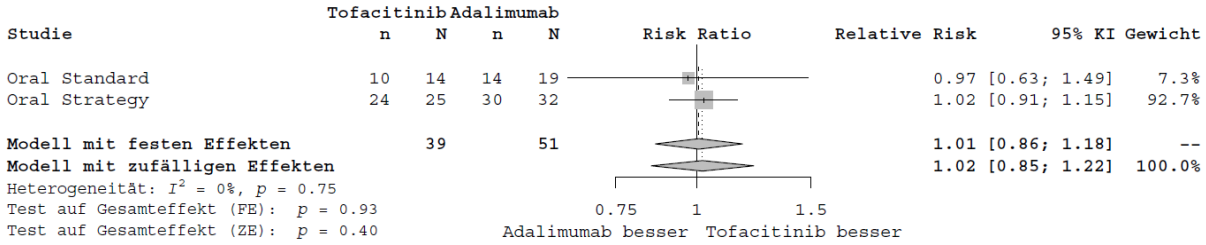


Abbildung 70: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

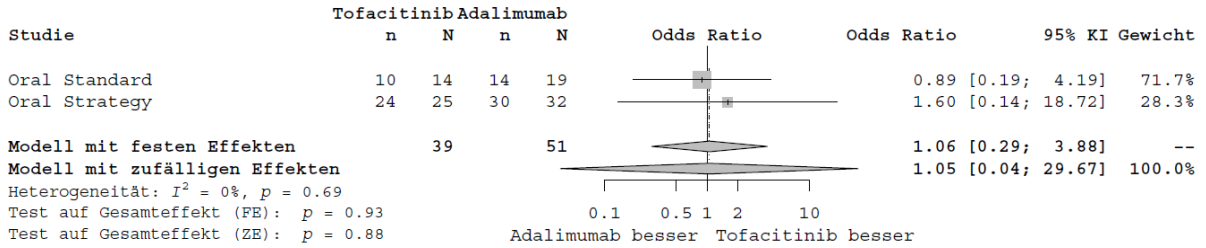


Abbildung 71: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

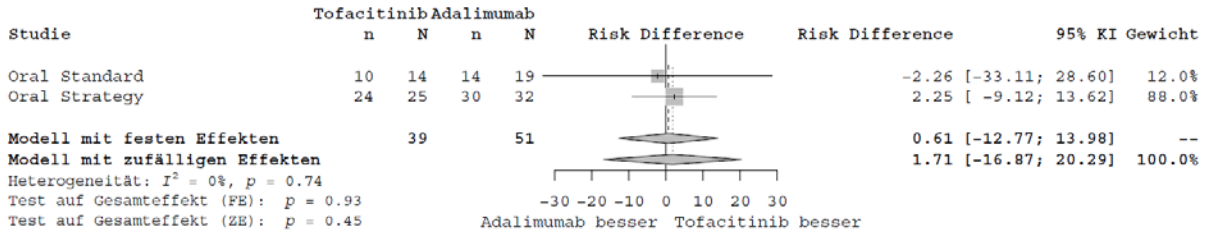


Abbildung 72: Forest-Plot zur Morbidität („EULAR-Response (CRP) – Gute oder moderate Verbesserung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

3.1.1.2.4 Endpunkt „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-17: Operationalisierung des Endpunkts „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der ACR ist ein Instrument, welches vom *American College of Rheumatology* zur Beurteilung der Wirksamkeit definiert wurde. Der ACR existiert in verschiedenen Varianten (hier ACR50 und ACR70), allgemein berechnet er sich aus den folgenden Einzelkomponenten: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 68 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 66 Gelenken) • 3. Schmerzbeurteilung durch den Patienten (visuelle Analogskala; VAS) • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) • 5. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) • 6. CRP-Wert • 7. HAQ-DI Ein Ansprechen bzgl. des ACR50 liegt vor, wenn der Patient in den ersten der beiden Einzelkomponenten eine mindestens 50 %-ige Verbesserung erfährt sowie jeweils mindestens eine 50 %-ige Verbesserung in mindestens drei der fünf weiteren Einzelkomponenten. Die Definition des ACR70 gilt analog. Die Erhebung aller Einzelkomponenten und des ACR erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Eine Remission gemäß ACR/EULAR-Kriterien war in diesem Fall definiert, wenn in den obigen Kriterien 1., 2., 4. und 6. eine Verbesserung vorlag (Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter sowie geschwollener Gelenke jeweils ≤ 1, CRP ≤ 1 mg/dl, PatGA ≤ 10 – auf Basis der 100 mm VAS). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 sowohl für den ACR50 als auch für den ACR70 und ACR/EULAR-Remission berichtet. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das *Odds Ratio* sowie die Risikodifferenz für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der ACR ist ein Instrument, welches vom *American College of Rheumatology* zur Beurteilung der Wirksamkeit definiert wurde. Der ACR existiert in verschiedenen Varianten (hier ACR50 und ACR70), allgemein berechnet er sich aus den folgenden Einzelkomponenten: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. Schmerzbeurteilung durch den Patienten (visuelle Analogskala) • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) • 5. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)

Studie	Operationalisierung
	• 6. CRP-Wert • 7. HAQ-DI Ein Ansprechen bzgl. des ACR50 liegt vor, wenn der Patient in den ersten der beiden Einzelkomponenten eine mindestens 50 %-ige Verbesserung erfährt sowie jeweils mindestens eine 50 %-ige Verbesserung in mindestens drei der fünf weiteren Einzelkomponenten. Die Definition des ACR70 gilt analog. Die Erhebung aller Einzelkomponenten und des ACR erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Eine Remission gemäß ACR/EULAR-Kriterien war in diesem Fall definiert, wenn in den obigen Kriterien 1., 2., 4. und 6. eine Verbesserung vorlag (Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter sowie geschwollener Gelenke jeweils ≤ 1, CRP ≤ 1 mg/dl, PatGA ≤ 10 – auf Basis der 100 mm VAS). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 sowohl für den ACR50 als auch für den ACR70 und ACR/EULAR-Remission berichtet. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert. Trotz der minimal abweichenden Operationalisierung (Anzahl der untersuchten Gelenke) im Vergleich zur Studie ORAL STANDARD werden im Folgenden die beiden Studien im Rahmen von Meta-Analysen untersucht.

Tabelle 3-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus sieben Einzelkomponenten zusammen, die bezüglich des Verzerrungspotenzials einheitlich eingestuft werden können.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „ACR Response“ und „ACR/EULAR-Remission“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-19: Ergebnisse für den Endpunkt „ACR70 Response“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
ACR70 Response nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	1/19 (5,3)	2,71 [0,27–27,05], p = 0,395 3,00 [0,24–36,88], p = 0,391 9,02% [-11,88%–29,92%], p = 0,397
ORAL STRATEGY	5/29 (17,2)	8/35 (22,9)	0,75 [0,28–2,06], p = 0,582 0,70 [0,20–2,44], p = 0,579 -5,62% [-25,17%–13,94%], p = 0,574
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,96 [0,39–2,34], p = 0,928 I^2 = 1 %
Sensitivitätsanalyse ACR70 Response nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	2/9 (22,2)	1/13 (7,7)	2,89 [0,31–27,27], p = 0,354 3,43 [0,26–45,03], p = 0,348 14,53% [-16,25%–45,31%], p = 0,355
ORAL STRATEGY	5/25 (20,0)	8/31 (25,8)	0,78 [0,29–2,08], p = 0,612 0,72 [0,20–2,55], p = 0,610 -5,81% [-27,79%–16,17%], p = 0,605
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,99 [0,41–2,38], p = 0,986 I^2 = 10 %
Sensitivitätsanalyse ACR70 Response nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	3/14 (21,4)	1/19 (5,3)	4,07 [0,47–35,14], p = 0,202 4,91 [0,45–53,27], p = 0,191 16,17% [-7,56%–39,89%], p = 0,182
ORAL STRATEGY	5/25 (20,0)	8/32 (25,0)	0,80 [0,30–2,15], p = 0,658 0,75 [0,21–2,66], p = 0,656 -5,00% [-26,70%–16,70%], p = 0,652
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,15 [0,49–2,71], p = 0,744 I^2 = 46 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich der ACR70-Response zeigte sich zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX in keiner der beiden Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) ein statistisch signifikanter Unterschied. Dies bestätigte sich ebenso im Rahmen der Sensivitätsanalysen für die ACR70-Response.

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

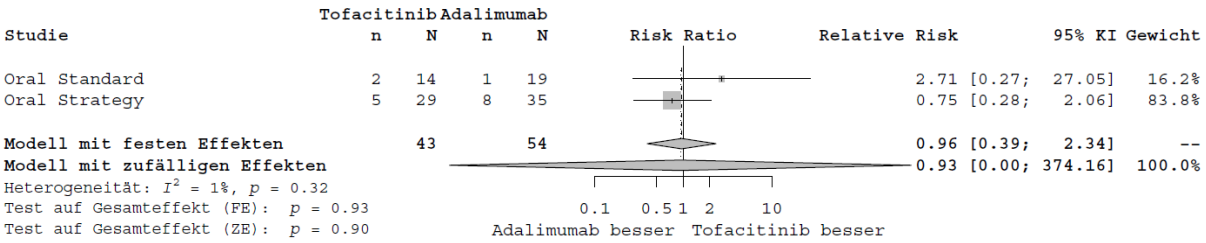


Abbildung 73: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

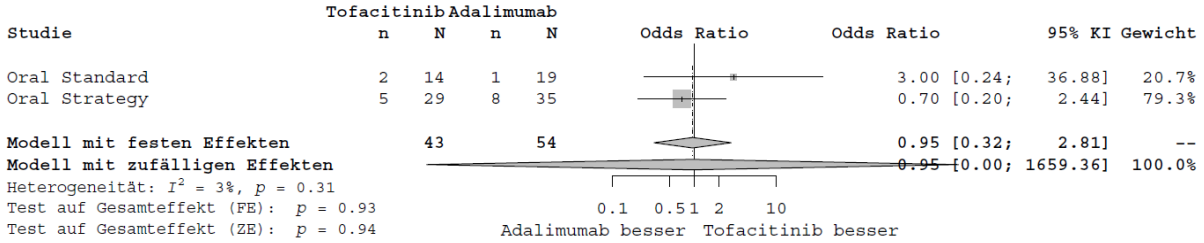


Abbildung 74: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

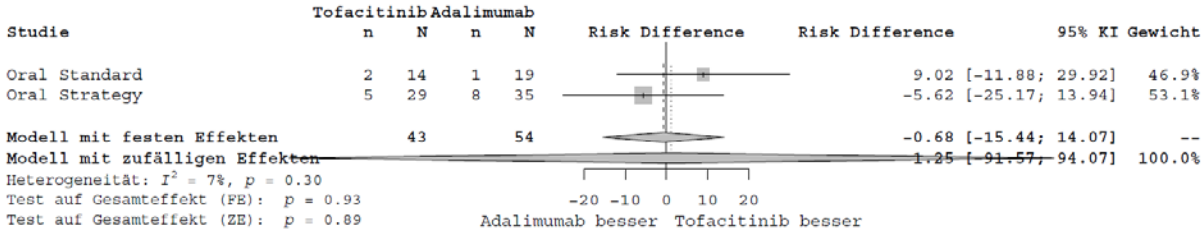


Abbildung 75: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Für den Endpunkt „ACR70-Response“ konnte auf Basis der Meta-Analyse kein Unterschied zwischen Tofacitninb+MTX und Adalimumab+MTX beobachtet werden. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 76 bis Abbildung 81). Die Meta-Analysen wiesen lediglich eine unbedeutende Heterogenität auf.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

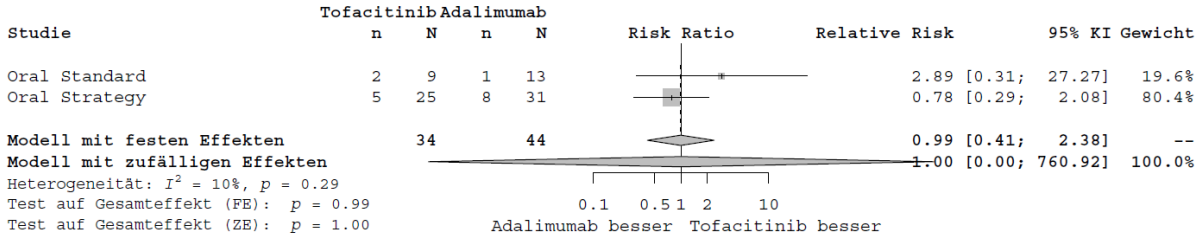


Abbildung 76: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

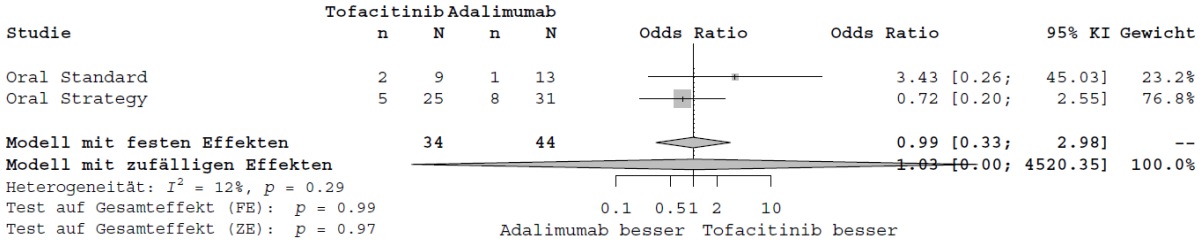


Abbildung 77: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

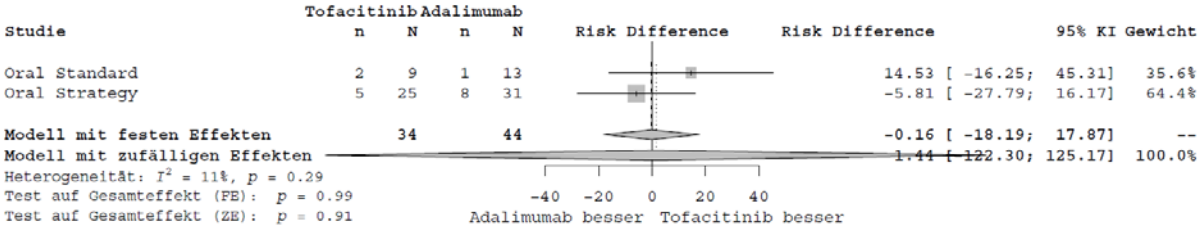


Abbildung 78: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

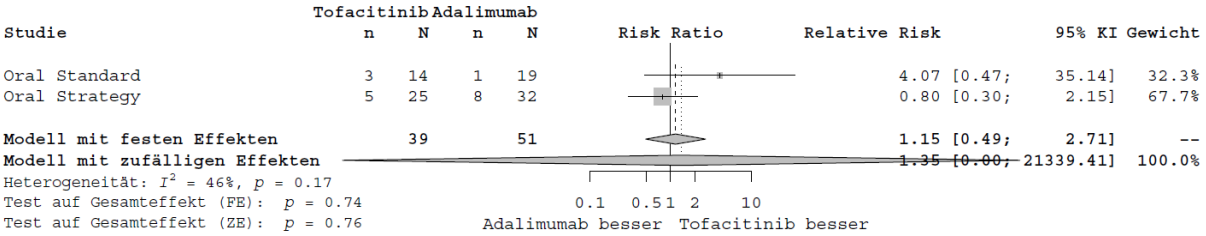


Abbildung 79: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

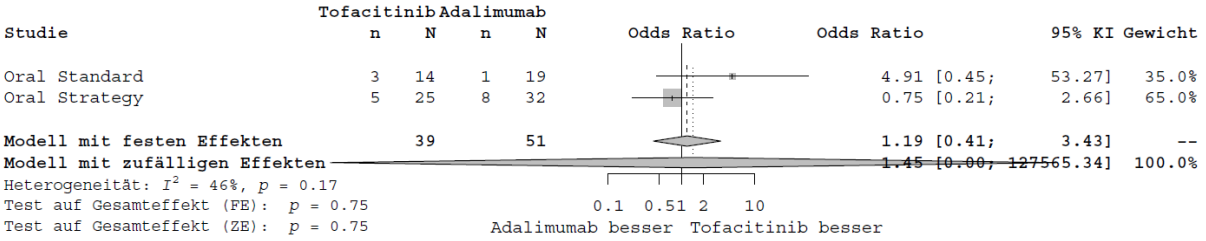


Abbildung 80: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

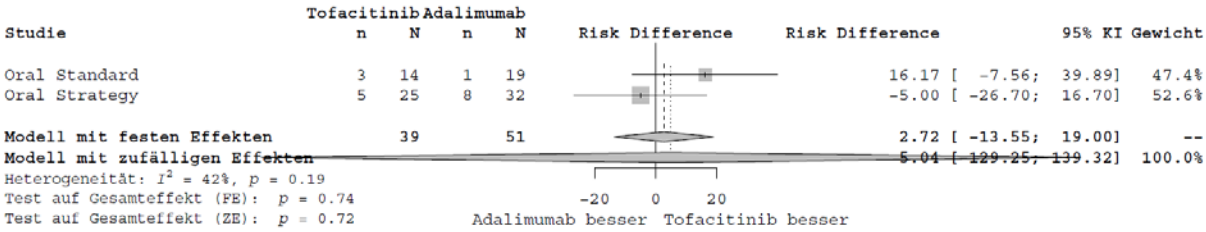


Abbildung 81: Forest-Plot zur Morbidität („ACR70 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-20: Ergebnisse für den Endpunkt „ACR50 Response“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
ACR50 Response nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	7/19 (36,8)	0,97 [0,39–2,42], p = 0,947 0,95 [0,23–4,01], p = 0,947 -1,13% [-34,30%–32,05%], p = 0,947
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	15/35 (42,9)	1,13 [0,66–1,93], p = 0,664 1,24 [0,46–3,35], p = 0,665 5,42% [-19,07%–29,91%], p = 0,664
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,08 [0,68–1,72], p = 0,749 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse ACR50 Response nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	5/9 (55,6)	7/13 (53,8)	1,03 [0,48–2,23], p = 0,937 1,07 [0,19–5,91], p = 0,937 1,71% [-40,58%–44,00%], p = 0,937
ORAL STRATEGY	14/25 (56,0)	15/31 (48,4)	1,16 [0,70–1,91], p = 0,569 1,36 [0,47–3,91], p = 0,571 7,61% [-18,62%–33,84%], p = 0,569
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,12 [0,73–1,71], p = 0,599 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse ACR50 Response nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	8/19 (42,1)	1,02 [0,46–2,27], p = 0,966 1,03 [0,26–4,17], p = 0,966 0,75% [-33,38%–34,88%], p = 0,966
ORAL STRATEGY	14/25 (56,0)	15/32 (46,9)	1,19 [0,72–1,98], p = 0,491 1,44 [0,50–4,13], p = 0,495 9,13% [-16,91%–35,16%], p = 0,492
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,13 [0,74–1,74], p = 0,565 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich der ACR50-Response zeigte sich unter Adalimumab+MTX in der Studie ORAL STANDARD (35,7 % vs. 36,8 %) sowie in der Studie ORAL STRATEGY (48,3 % vs. 42,9 %) für Tofacitinib+MTX ein höherer Anteil an Respondern. Die Unterschiede sind jedoch auf Studienebene jeweils nicht statistisch signifikant.

Dies bestätigte sich ebenso im Rahmen der durchgeführten Sensitivitätsanalysen.

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

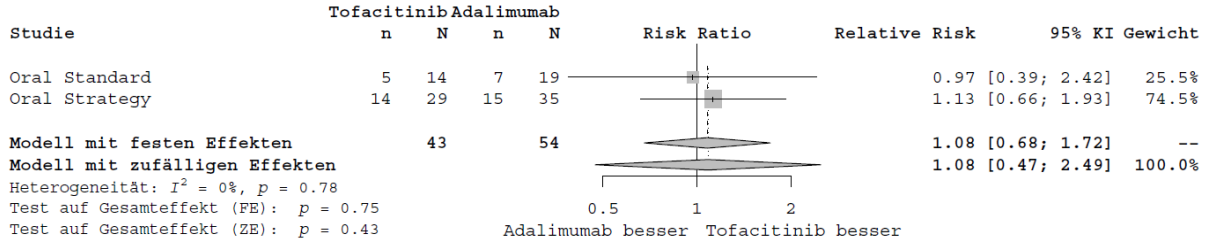


Abbildung 82: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

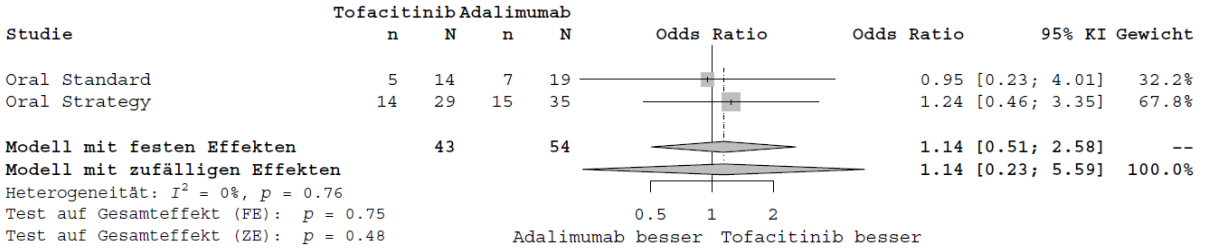


Abbildung 83: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

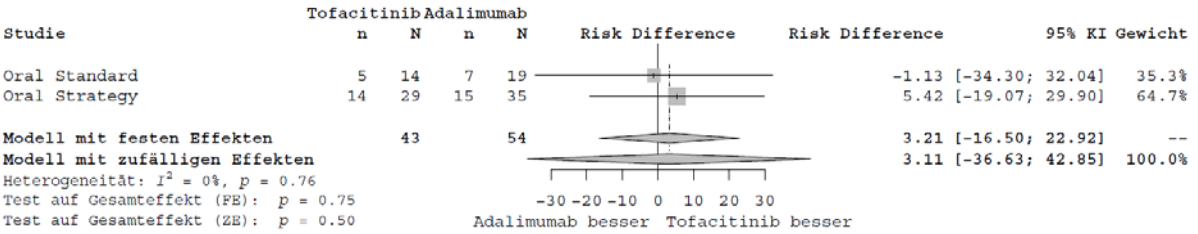


Abbildung 84: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Für den Endpunkt „ACR50 Response“ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen innerhalb einer Einzelstudie sowie auch in der meta-analytischen Zusammenfassung bei fehlender Heterogenität (I^2 = 0 %) beobachtet werden. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 90 bis Abbildung 90).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

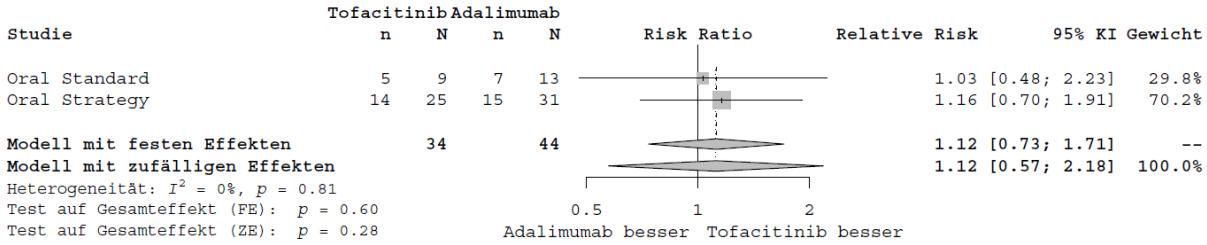


Abbildung 85: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

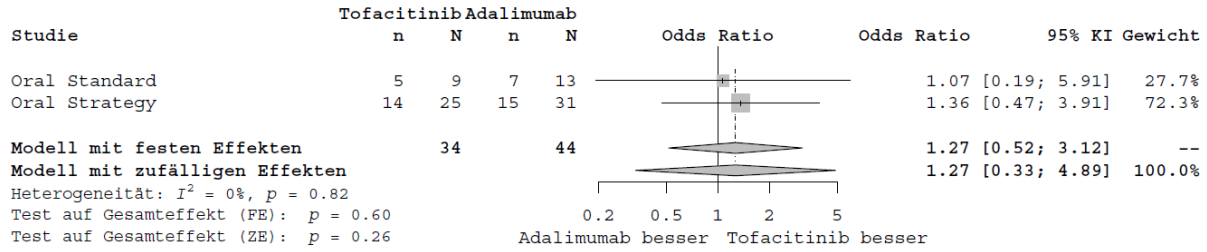


Abbildung 86: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

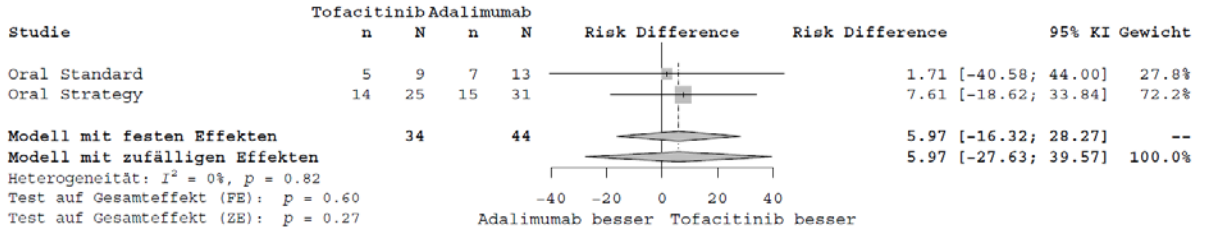


Abbildung 87: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

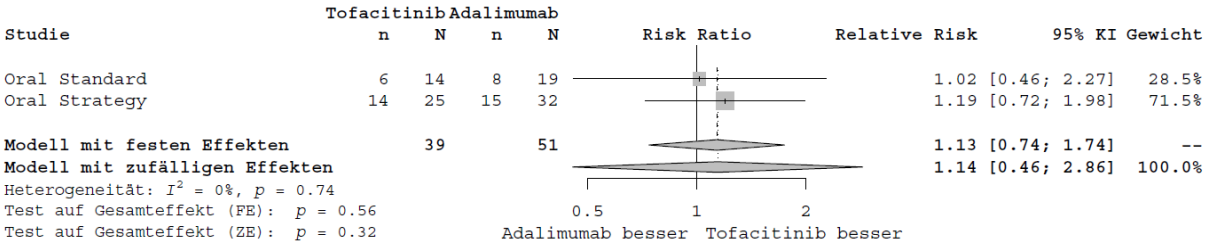


Abbildung 88: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

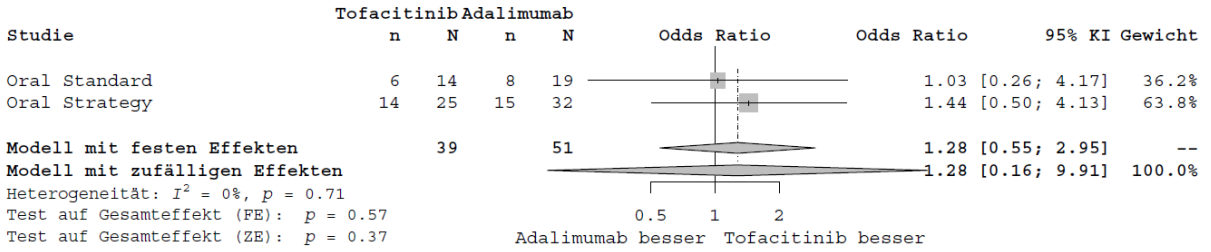


Abbildung 89: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

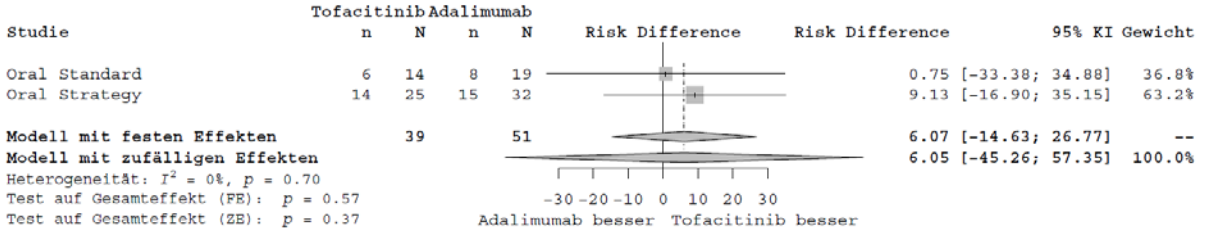


Abbildung 90: Forest-Plot zur Morbidität („ACR50 Response“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-21: Ergebnisse für den Endpunkt „ACR/EULAR-Remission“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	3/19 (15,8)	0,90 [0,17–4,71], p = 0,905 0,89 [0,13–6,18], p = 0,905 -1,50 [-26,10–23,09], p = 0,905
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	3/35 (8,6)	0,17 [0,01–3,19], p = 0,237[a] 0,16 [0,01–3,18], p = 0,228 -8,06 [-18,76–2,65], p = 0,140
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,50 [0,13–1,97], p = 0,319 I^2 = 1 %
Sensitivitätsanalyse ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	2/9 (22,2)	3/13 (23,1)	0,96 [0,20–4,65], p = 0,963 0,95 [0,12–7,28], p = 0,962 -0,85% [-36,38%–34,67%], p = 0,962
ORAL STRATEGY	0/25 (0,0)	3/31 (9,7)	0,18 [0,01–3,25], p = 0,243 0,16 [0,01–3,24], p = 0,232 -9,01% [-21,05%–3,02%], p = 0,142
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,52 [0,14–1,98], p = 0,339 I^2 = 10 %
Sensitivitätsanalyse ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	3/19 (15,8)	0,90 [0,17–4,71], p = 0,905 0,89 [0,13–6,18], p = 0,905 -1,50% [-26,10%–23,09%], p = 0,905
ORAL STRATEGY	0/25 (0,0)	3/32 (9,4)	0,18 [0,01–3,36], p = 0,251 0,17 [0,01–3,35], p = 0,241 -8,68% [-20,44%–3,07%], p = 0,148
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,51 [0,13–2,02], p = 0,336 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, EULAR = *European League Against Rheumatism*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich der ACR/EULAR (Boolean)-Remission zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Dieser Effekt konnte ebenso innerhalb der Sensitivitätsanalysen beobachtet werden und unterstützt das Ergebnis der Primäranalyse.

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

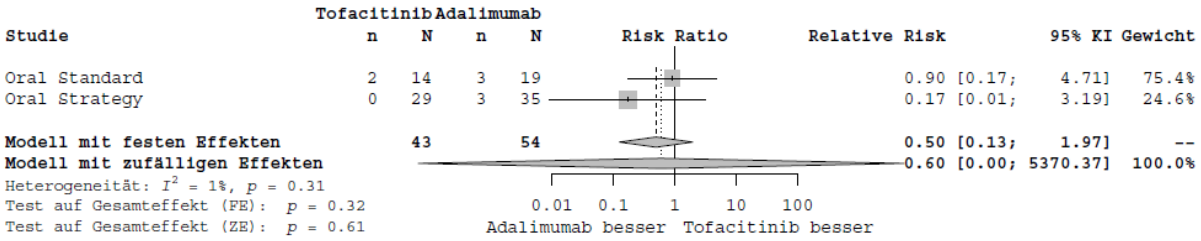


Abbildung 91: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

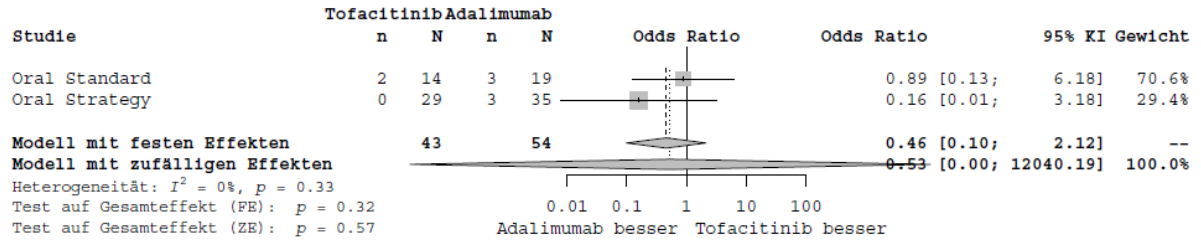


Abbildung 92: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

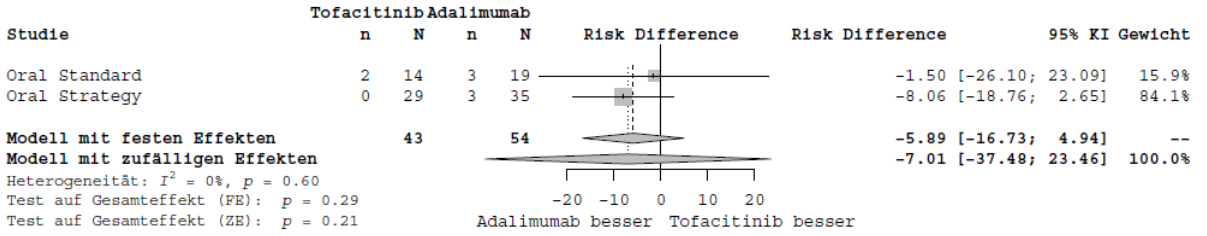


Abbildung 93: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Für den Endpunkt „ACR/EULAR-Remission“ konnte weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mit Tofacitinib+MTX bzw. Adalimumab+MTX behandelten Patienten festgestellt werden. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 94 bis Abbildung 99).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

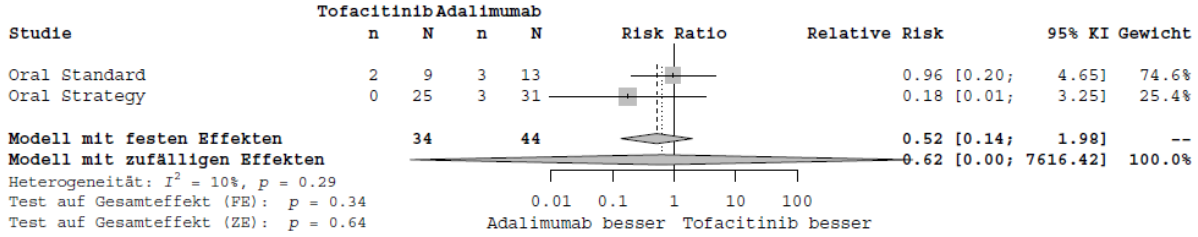


Abbildung 94: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

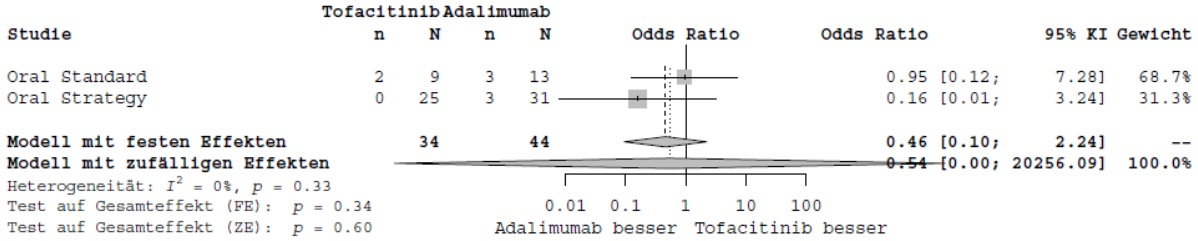


Abbildung 95: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

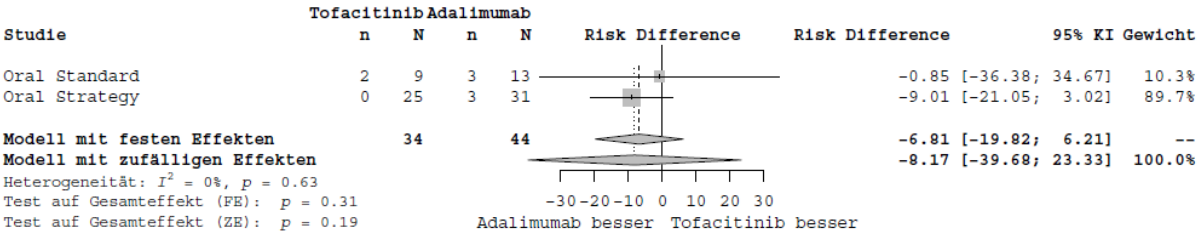


Abbildung 96: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

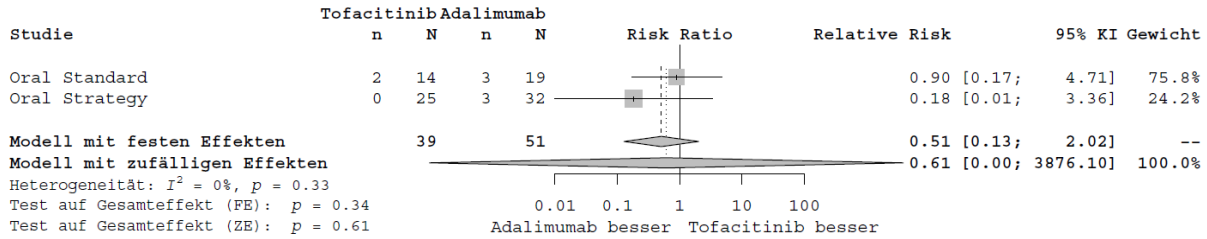


Abbildung 97: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

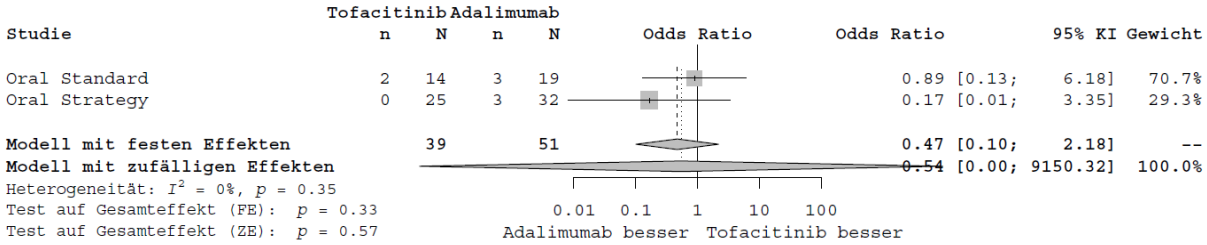


Abbildung 98: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

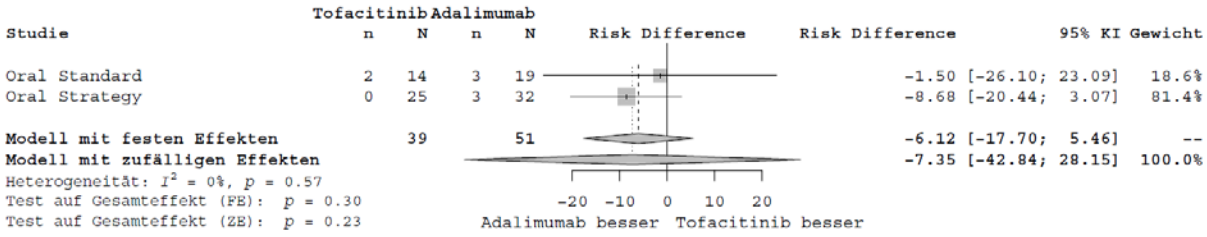


Abbildung 99: Forest-Plot zur Morbidität („ACR/EULAR-Remission“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

3.1.1.2.5 Endpunkt „SDAI“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-22: Operationalisierung des Endpunkt „SDAI“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der SDAI ist ein Summenscore für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) • 5. CRP-Wert Die Einzelkomponenten und somit auch der SDAI wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der SDAI hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 86 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • SDAI ≤ 3,3 („Remission“) • SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der SDAI ist ein Summenscore für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) • 5. CRP-Wert Die Einzelkomponenten und somit auch der SDAI wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der SDAI hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 86 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • SDAI ≤ 3,3 („Remission“) • SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese

Studie	Operationalisierung
	Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

Tabelle 3-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpuntk „SDAI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus fünf Einzelkomponenten zusammen, die bezüglich des Verzerrungspotenzials einheitlich eingestuft werden können.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 3-24: Ergebnisse für den Endpunkt „SDAI ≤ 3,3 (Remission)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,36 [0,22–8,50], p = 0,744 1,42 [0,17–11,51], p = 0,744 3,76% [-19,18%–26,70%], p = 0,748
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	6/35 (17,1)	0,40 [0,09–1,84], p = 0,241 0,36 [0,07–1,93], p = 0,232 -10,25% [-25,77%–5,28%], p = 0,196
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,63 [0,20–1,94], p = 0,421 I^2 = 1 %
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	2/9 (22,2)	2/13 (15,4)	1,44 [0,25–8,45], p = 0,683 1,57 [0,18–13,86], p = 0,684 6,84% [-26,67%–40,34%], p = 0,689
ORAL STRATEGY	2/25 (8,0)	6/31 (19,4)	0,41 [0,09–1,87], p = 0,252 0,36 [0,07–1,98], p = 0,241 -11,35% [-28,86%–6,15%], p = 0,204
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,65 [0,22–1,98], p = 0,453 I^2 = 11 %
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,36 [0,22–8,50], p = 0,744 1,42 [0,17–11,51], p = 0,744 3,76% [-19,18%–26,70%], p = 0,748
ORAL STRATEGY	2/25 (8,0)	6/32 (18,8)	0,43 [0,09–1,94], p = 0,270 0,38 [0,07–2,05], p = 0,259 -10,75% [-27,95%–6,45%], p = 0,221
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,65 [0,21–2,02], p = 0,459 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SDAI = *Simplified Disease Activity Index*, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Für den Endpunkt „SDAI ≤ 3,3 (Remission)“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse werden anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalysen gestützt.

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

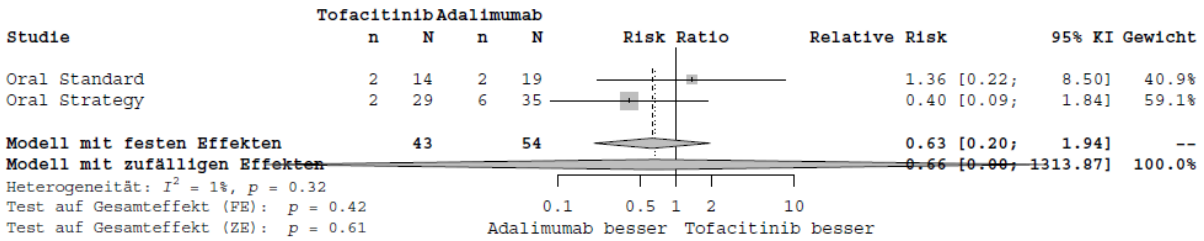


Abbildung 100: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

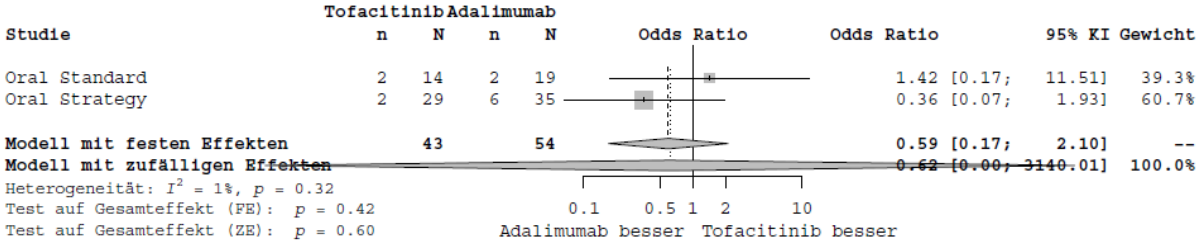


Abbildung 101: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

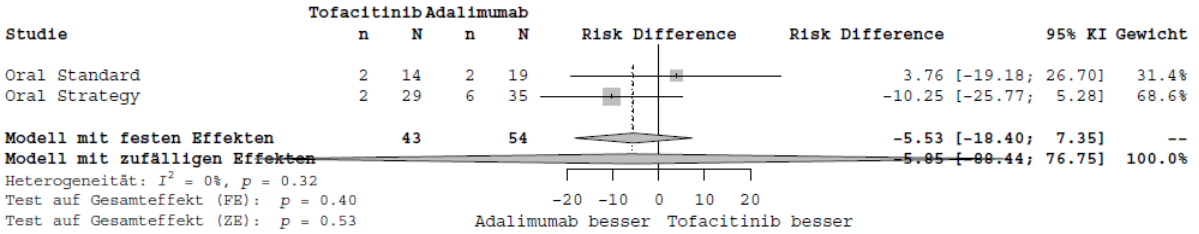


Abbildung 102: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY ergab sich auch für die Meta-Analyse zum SDAI ≤ 3,3 (Remission) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 103 bis Abbildung 108). Die Meta-Analysen wiesen eine unbedeutende Heterogenität auf.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

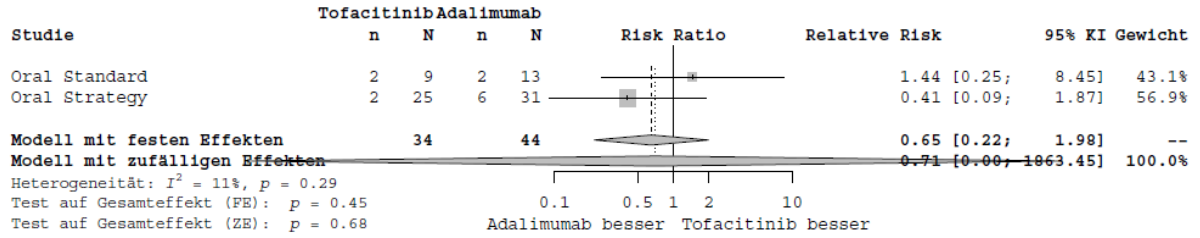


Abbildung 103: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

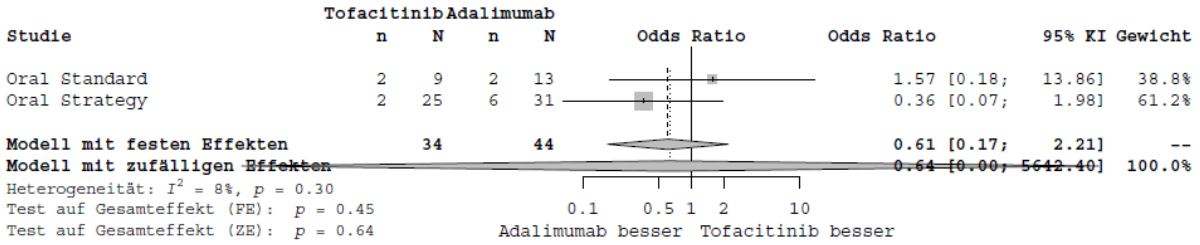


Abbildung 104: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

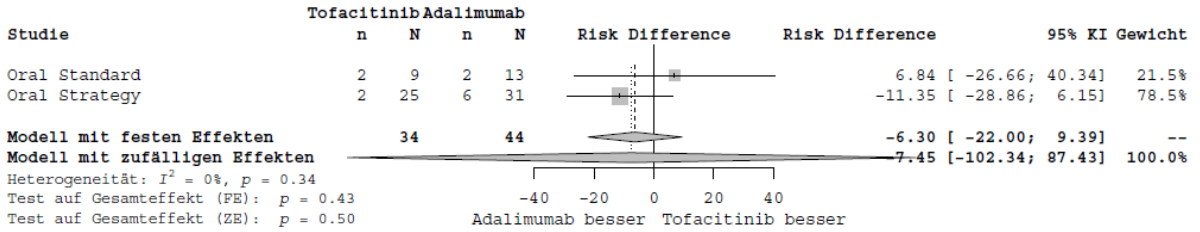


Abbildung 105: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

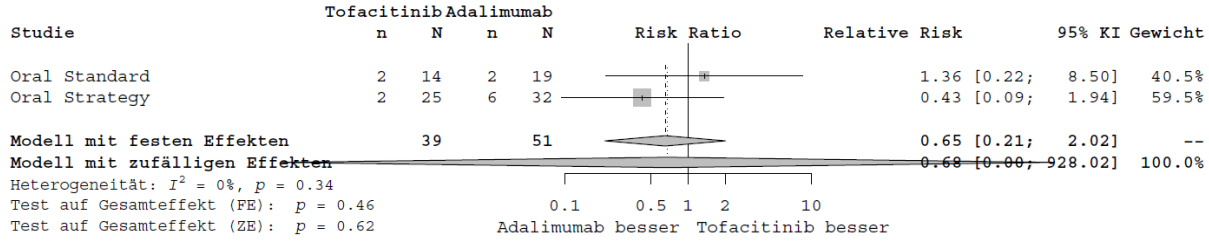


Abbildung 106: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

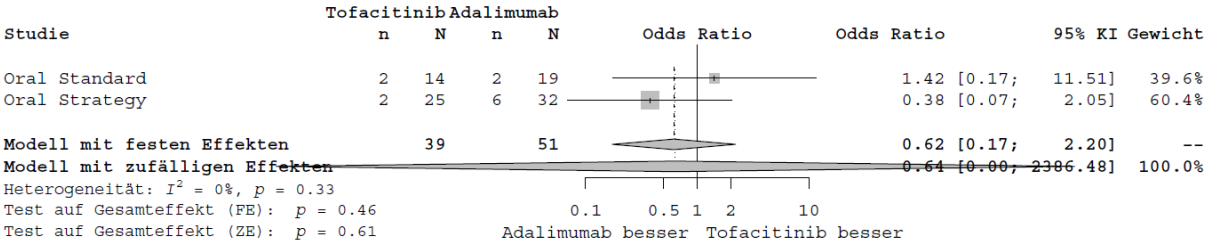


Abbildung 107: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

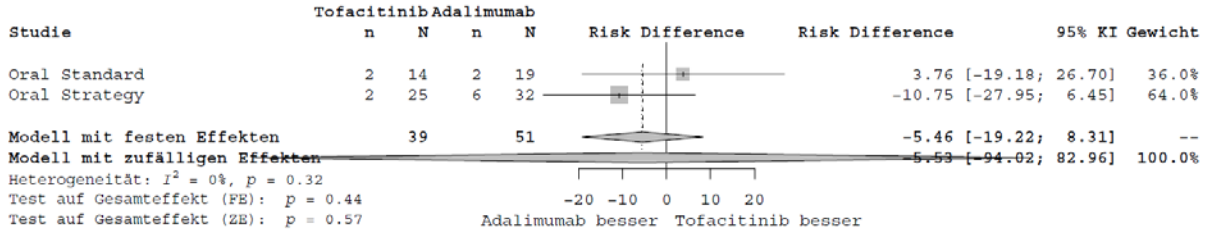


Abbildung 108: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – SDAI ≤ 3,3“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-25: Ergebnisse für den Endpunkt „SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	6/19 (31,6)	0,90 [0,31–2,61], p = 0,853 0,87 [0,19–3,92], p = 0,853 -3,01% [-34,58%–28,57%], p = 0,852
ORAL STRATEGY	15/29 (51,7)	20/35 (57,1)	0,91 [0,57–1,43], p = 0,667 0,80 [0,30–2,16], p = 0,665 -5,42% [-29,91%–19,07%], p = 0,664
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,91 [0,59–1,38], p = 0,645 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	4/9 (44,4)	6/13 (46,2)	0,96 [0,38–2,46], p = 0,937 0,93 [0,17–5,15], p = 0,937 -1,71% [-44,00%–40,58%], p = 0,937
ORAL STRATEGY	15/25 (60,0)	20/31 (64,5)	0,93 [0,62–1,41], p = 0,731 0,83 [0,28–2,45], p = 0,729 -4,52% [-30,06%–21,03%], p = 0,729
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,94 [0,64–1,37], p = 0,739 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	6/19 (31,6)	0,90 [0,31–2,61], p = 0,853 0,87 [0,19–3,92], p = 0,853 -3,01% [-34,58%–28,57%], p = 0,852
ORAL STRATEGY	15/25 (60,0)	20/32 (62,5)	0,96 [0,63–1,46], p = 0,848 0,90 [0,31–2,63], p = 0,847 -2,50% [-28,00%–23,00%], p = 0,848
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,95 [0,63–1,41], p = 0,792 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SDAI = *Simplified Disease Activity Index*, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In der Responderanalyse zum SDAI ≤ 11 zur Krankheitsaktivität ergab sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse auf Basis des NRI wurden anhand der Sensitivitätsanalysen bestätigt.

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

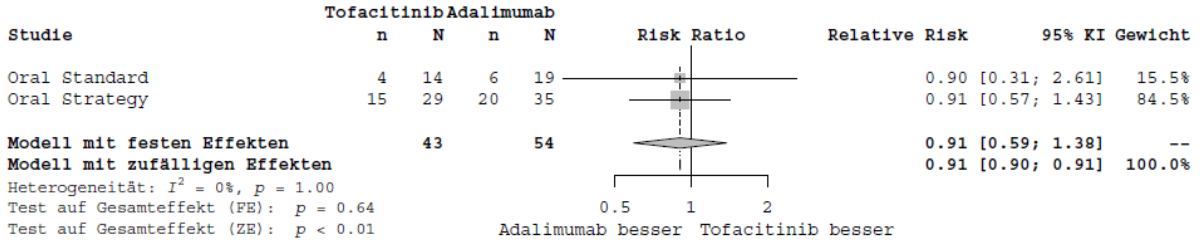


Abbildung 109: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

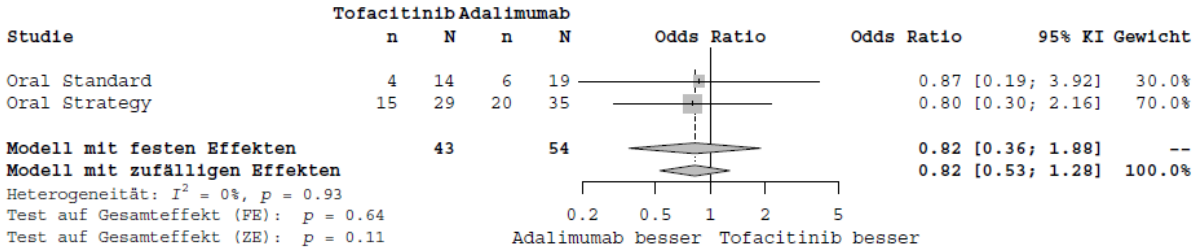


Abbildung 110: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

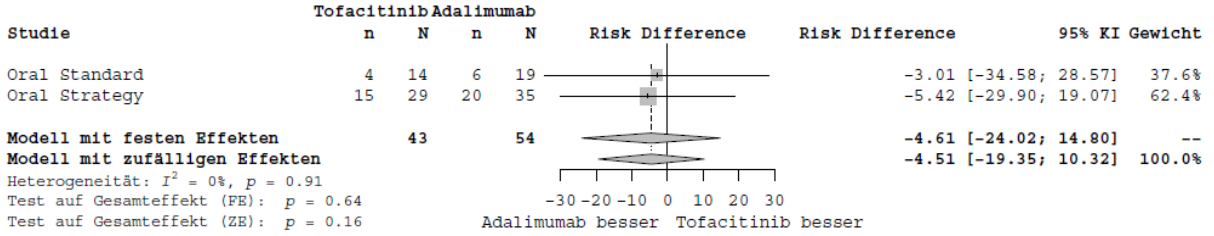


Abbildung 111: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 112 bis Abbildung 117). Die zugeörigen Meta-Analysen wiesen keine Heterogenität auf.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

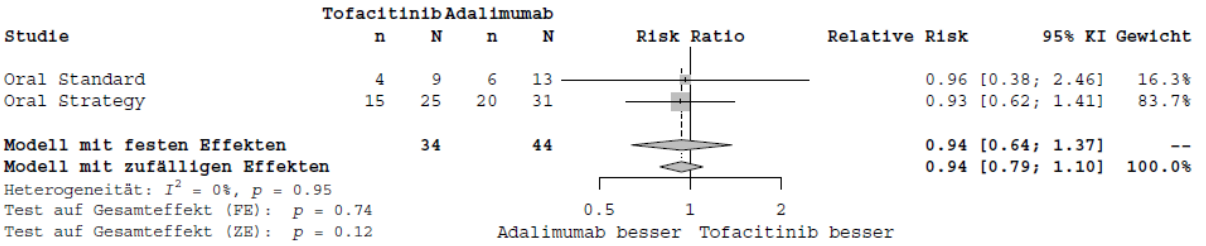


Abbildung 112: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

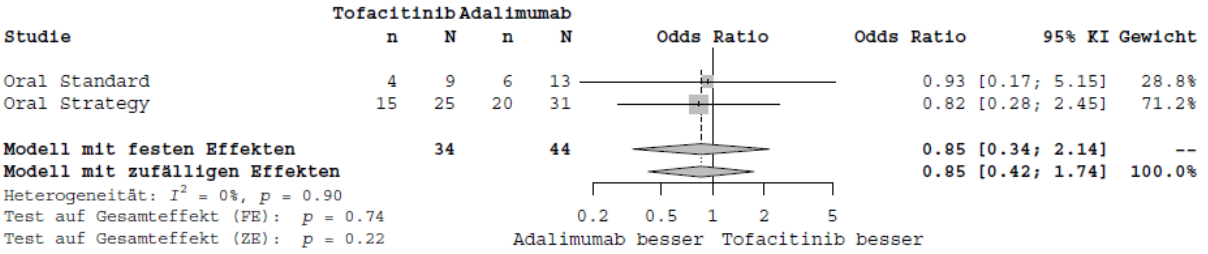


Abbildung 113: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

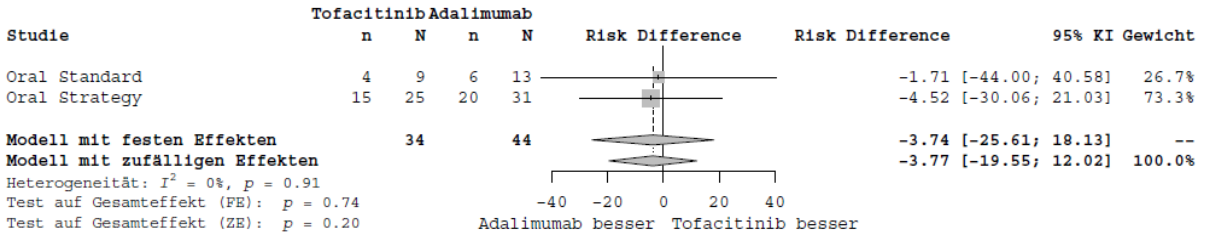


Abbildung 114: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

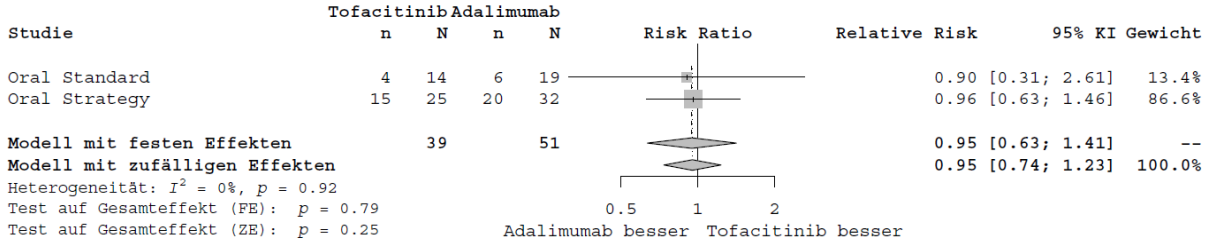


Abbildung 115: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

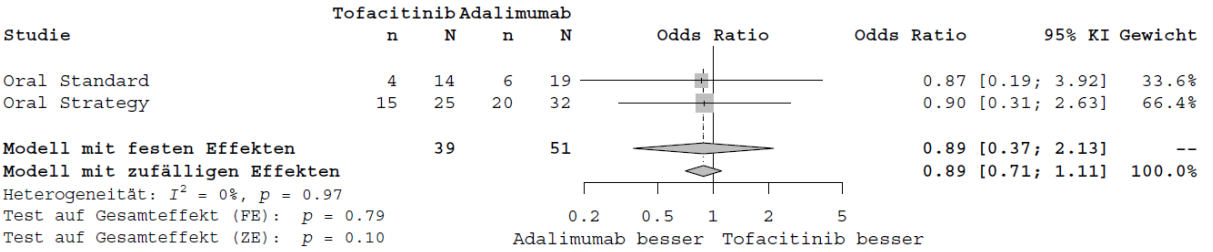


Abbildung 116: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

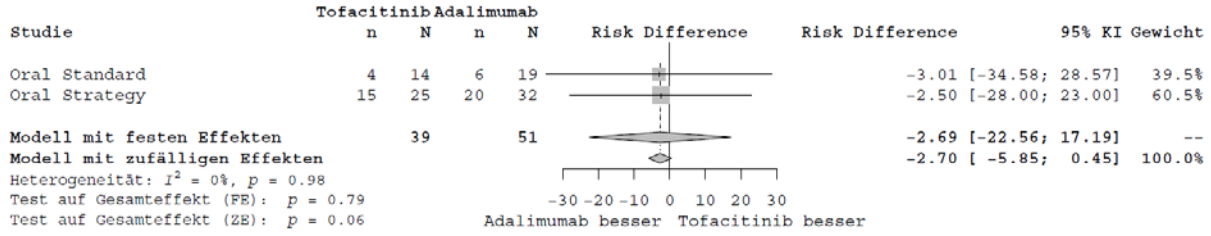


Abbildung 117: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – SDAI ≤ 11“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

3.1.1.2.6 Endpunkt „CDAI“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-26: Operationalisierung des Endpunkts „CDAI“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der CDAI ist ein Summenscore für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der im klinischen Alltag gegenüber dem SDAI bevorzugt angewendet wird, da die Notwenigkeit der Erhebung des CRP entfällt. Der CDAI setzt sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) Die Einzelkomponenten und somit auch der CDAI wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der CDAI hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 76 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • CDAI ≤ 2,8 (Remission) • CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der CDAI ist ein Summenscore für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der im klinischen Alltag gegenüber dem SDAI bevorzugt angewendet wird, da die Notwenigkeit der Erhebung des CRP entfällt. Der CDAI setzt sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen: • 1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 2. Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 28 Gelenken) • 3. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) • 4. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) Die Einzelkomponenten und somit auch der CDAI wurden zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Der CDAI hat einen Wertebereich von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 76 (höchste Krankheitsaktivität). Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit zwei verschiedenen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein • CDAI ≤ 2,8 (Remission) • CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten Studiendauer beträgt. Fehlende Werte werden gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese

Studie	Operationalisierung
	Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

Tabelle 3-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „CDAI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus vier Einzelkomponenten zusammen, die bezüglich des Verzerrungspotenzials einheitlich eingestuft werden können.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 3-28: Ergebnisse für den Endpunkt „CDAI ≤ 2,8 (Remission)" nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,36 [0,22–8,50], p = 0,744 1,42 [0,17–11,51], p = 0,744 3,76% [-19,18%–26,70%], p = 0,748
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	5/35 (14,3)	0,72 [0,19–2,78], p = 0,638 0,69 [0,15–3,18], p = 0,636 -3,94% [-19,98%–12,10%], p = 0,630
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,90 [0,31–2,62], p = 0,842 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	2/9 (22,2)	2/13 (15,4)	1,44 [0,25–8,45], p = 0,683 1,57 [0,18–13,86], p = 0,684 6,84% [-26,67%–40,34%], p = 0,689
ORAL STRATEGY	3/25 (12,0)	5/31 (16,1)	0,74 [0,20–2,82], p = 0,663 0,71 [0,15–3,31], p = 0,662 -4,13% [-22,29%–14,03%], p = 0,656
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,93 [0,33–2,67], p = 0,895 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,36 [0,22–8,50], p = 0,744 1,42 [0,17–11,51], p = 0,744 3,76% [-19,18%–26,70%], p = 0,748
ORAL STRATEGY	3/25 (12,0)	5/32 (15,6)	0,77 [0,20–2,91], p = 0,698 0,74 [0,16–3,43], p = 0,697 -3,63% [-21,53%–14,28%], p = 0,691
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,93 [0,32–2,71], p = 0,898 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Die Messung der Remission via eines CDAI ≤ 2,8 ergab nach 12 Monaten keinen statistisch signifikanten Unterschied in einer der beiden Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Die Responderraten waren insgesamt vergleichbar.

Die Ergebnisse der Primäranalyse wurden anhand der durchgeführten Sensitvitätsanalysen gestützt.

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

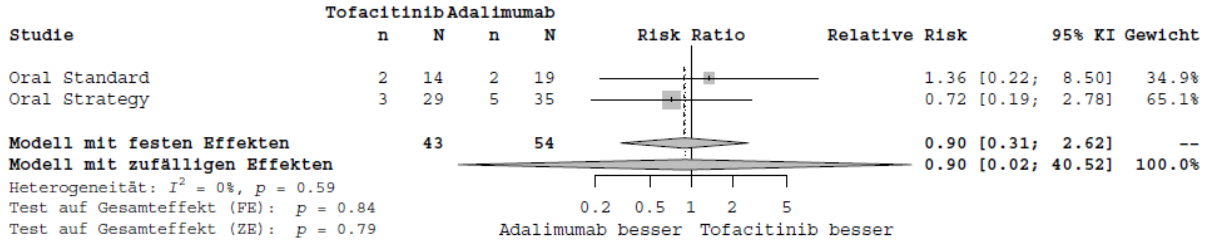


Abbildung 118: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

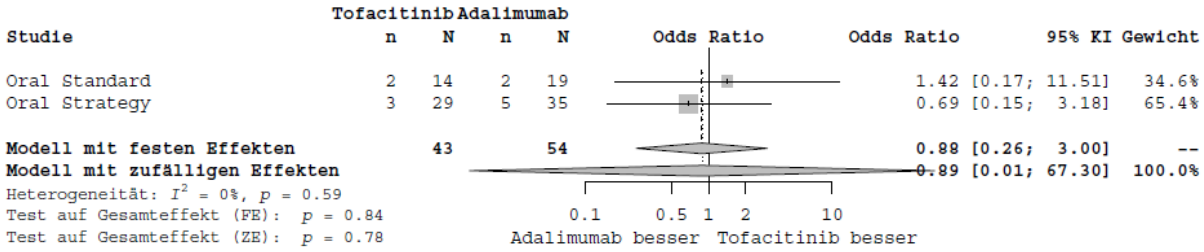


Abbildung 119: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

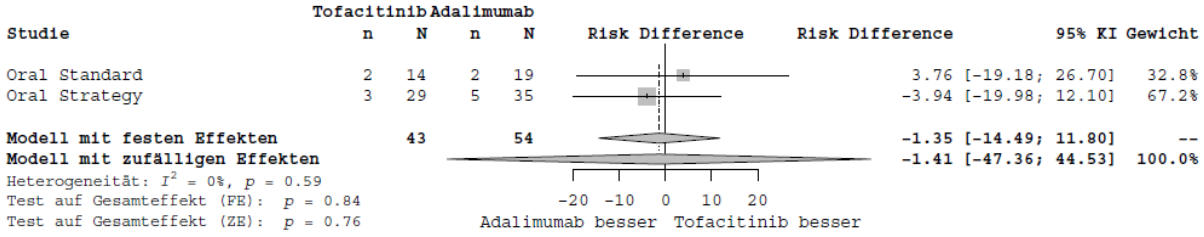


Abbildung 120: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum CDAI ≤ 2,8 (Remission) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 121 bis Abbildung 126).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

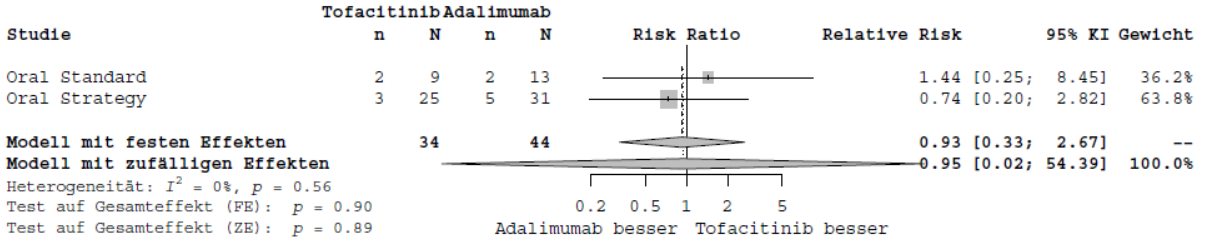


Abbildung 121: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

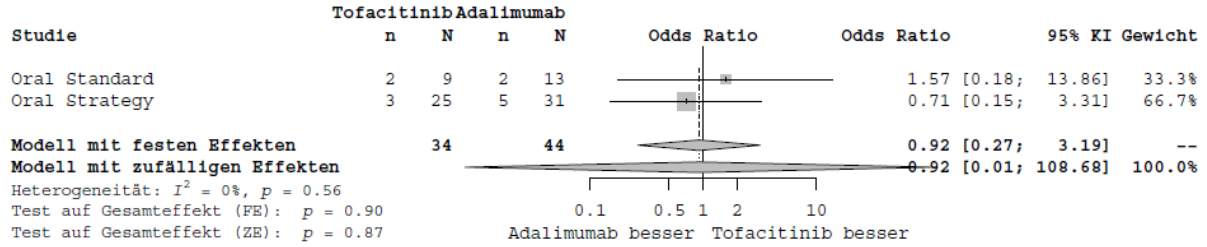


Abbildung 122: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

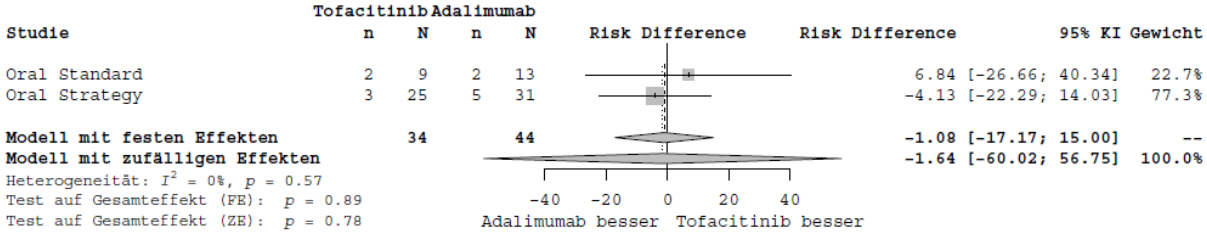


Abbildung 123: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

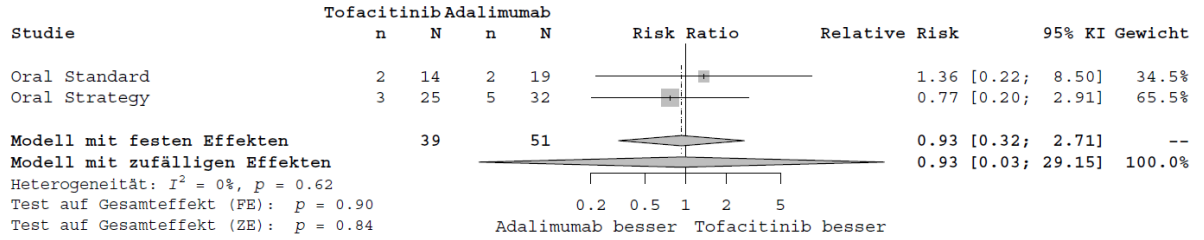


Abbildung 124: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

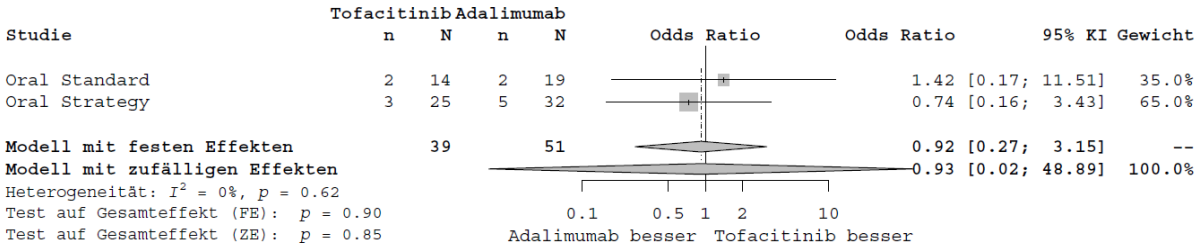


Abbildung 125: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

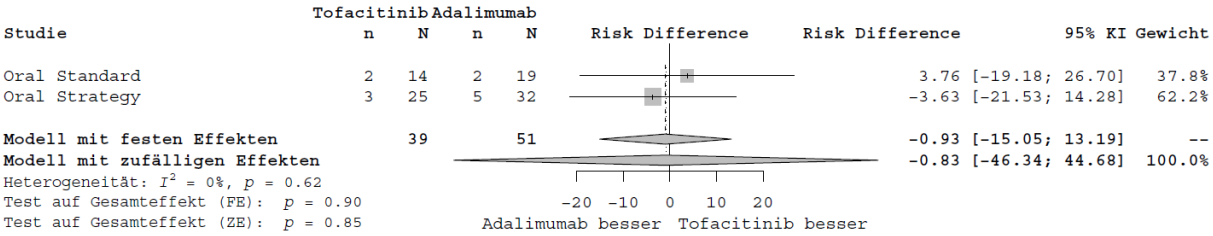


Abbildung 126: Forest-Plot zur Morbidität („Remission – CDAI ≤ 2,8“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-29: Ergebnisse für den Endpunkt „CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	6/19 (31,6)	0,90 [0,31–2,61], p = 0,853 0,87 [0,19–3,92], p = 0,853 -3,01% [-34,58%–28,57%], p = 0,852
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	20/35 (57,1)	0,84 [0,53–1,36], p = 0,485 0,70 [0,26–1,88], p = 0,480 -8,87% [-33,35%–15,62%], p = 0,478
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,86 [0,55–1,33], p = 0,493 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	4/9 (44,4)	6/13 (46,2)	0,96 [0,38–2,46], p = 0,937 0,93 [0,17–5,15], p = 0,937 -1,71% [-44,00%–40,58%], p = 0,937
ORAL STRATEGY	14/25 (56,0)	20/31 (64,5)	0,87 [0,56–1,34], p = 0,523 0,70 [0,24–2,06], p = 0,517 -8,52% [-34,25%–17,22%], p = 0,517
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,89 [0,60–1,32], p = 0,560 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	6/19 (31,6)	1,13 [0,43–2,97], p = 0,803 1,20 [0,28–5,18], p = 0,803 4,14% [-28,53%–36,80%], p = 0,804
ORAL STRATEGY	14/25 (56,0)	20/32 (62,5)	0,90 [0,58–1,39], p = 0,624 0,76 [0,26–2,22], p = 0,620 -6,50% [-32,19%–19,19%], p = 0,620
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,95 [0,63–1,43], p = 0,800 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In der Responderanalyse zum CDAI ≤ 10 zur Krankheitsaktivität ergab sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

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

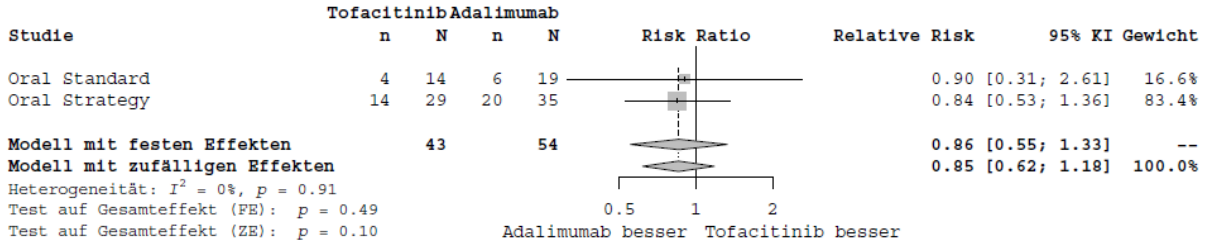


Abbildung 127: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

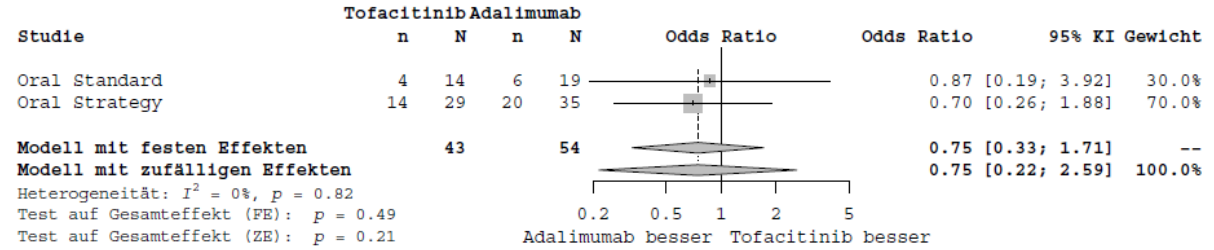


Abbildung 128: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

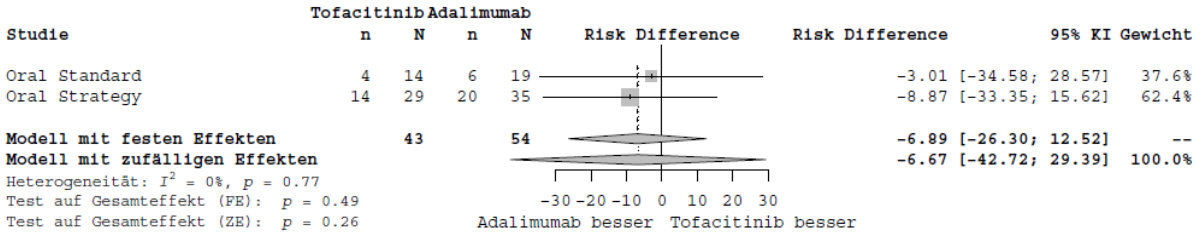


Abbildung 129: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Meta-Analyse weist keine Heterogenität (I^2 = 0 %) auf. Auch innerhalb der Sensitivitätsanalysen konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (siehe Abbildung 130 bis Abbildung 135).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

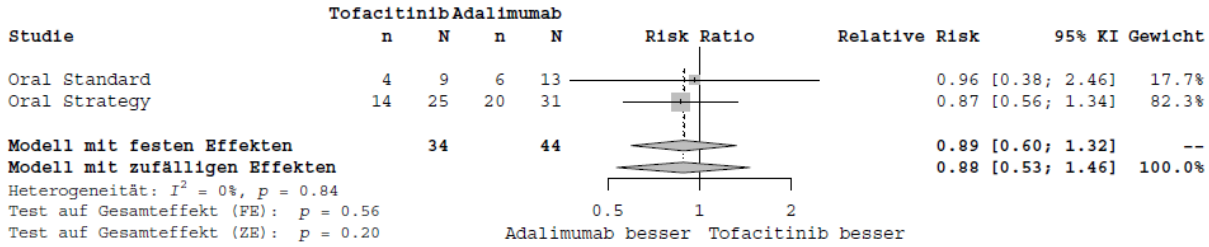


Abbildung 130: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

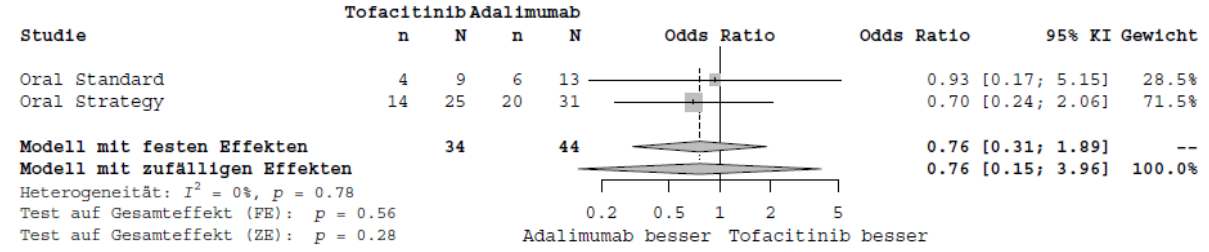


Abbildung 131: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

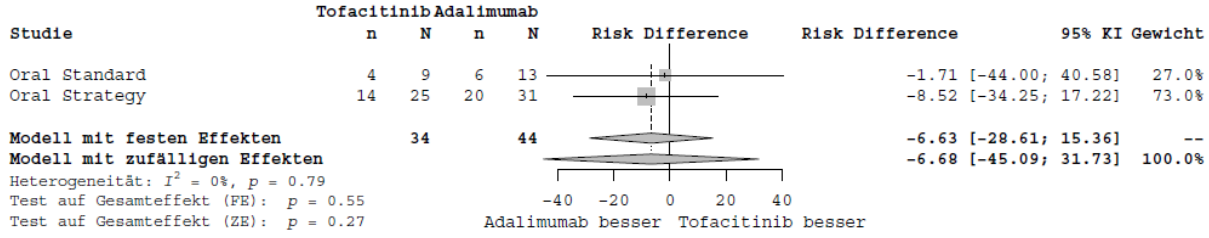


Abbildung 132: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

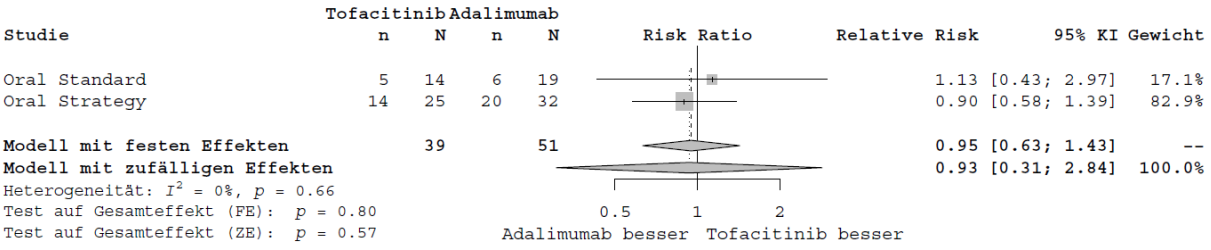


Abbildung 133: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

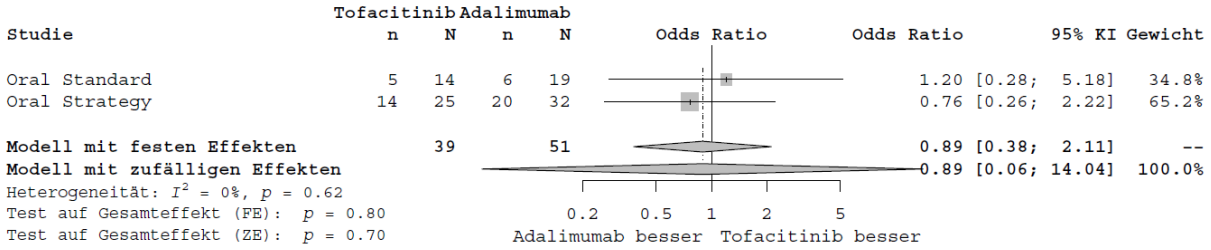


Abbildung 134: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

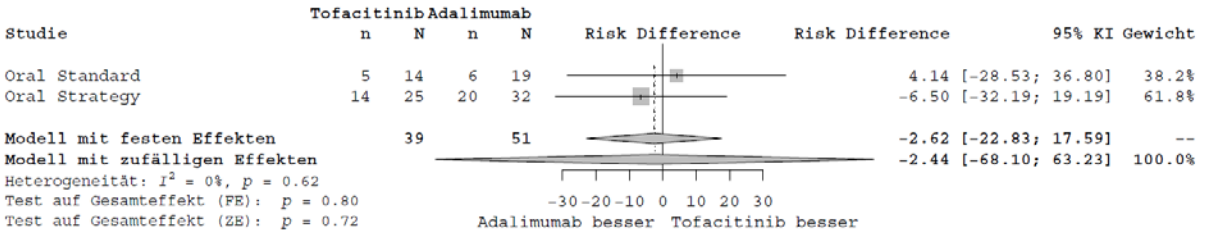


Abbildung 135: Forest-Plot zur Morbidität („Krankheitsaktivität – CDAI ≤ 10“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

3.1.1.2.7 Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-30: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Die Schmerzbeurteilung durch den Patienten wird anhand einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst, bei welcher der Patient die Intensität seiner Schmerzen auf einer Skala von 0 (keinerlei Schmerz) bis 100 (größte Schmerzen) beurteilt. Die Schmerzbeurteilung durch den Patienten wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, falls sich sein Wert um mindestens 10 Punkte auf der Skala gegenüber Baseline verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Die Schmerzbeurteilung durch den Patienten wird anhand einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst, bei welcher der Patient die Intensität seiner Schmerzen auf einer Skala von 0 (keinerlei Schmerz) bis 100 (größte Schmerzen) beurteilt. Die Schmerzbeurteilung durch den Patienten wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, falls sich sein Wert um mindestens 10 Punkte auf der Skala gegenüber Baseline verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

Tabelle 3-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	9/14 (64,3)	8/19 (42,1)	1,53 [0,79–2,94], p = 0,206 2,47 [0,60–10,27], p = 0,212 22,18% [-11,33%–55,69%], p = 0,195
ORAL STRATEGY	22/29 (75,9)	22/35 (62,9)	1,21 [0,87–1,67], p = 0,260 1,86 [0,62–5,54], p = 0,267 13,00% [-9,33%–35,34%], p = 0,254
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,29 [0,96–1,74], p = 0,096 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	9/9 (100,0)	8/13 (61,5)	1,59 [1,05–2,39], p = 0,027 12,29 [0,59–256,85], p = 0,106 38,46% [9,53%–67,39%], p = 0,009
ORAL STRATEGY	22/25 (88,0)	22/31 (71,0)	1,24 [0,95–1,62], p = 0,115 3,00 [0,72–12,59], p = 0,133 17,03% [-3,40%–37,47%], p = 0,102
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,33 [1,05–1,67], p = 0,016 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	12/14 (85,7)	9/19 (47,4)	1,81 [1,08–3,04], p = 0,025 6,67 [1,16–38,25], p = 0,033 38,35% [9,36%–67,33%], p = 0,010
ORAL STRATEGY	25/29 (86,2)	24/35 (68,6)	1,26 [0,96–1,64], p = 0,093 2,86 [0,80–10,24], p = 0,105 17,64% [-2,22%–37,49%], p = 0,082
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,40 [1,10–1,78], p = 0,006 I^2 = 36 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich nach 12 Monaten auf der Ebene der Gesamtpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied in der Schmerzbeurteilung durch den Patienten mittels VAS (Verbesserung ≥ 10 Punkte) zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. In beiden Studien lag der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des Schmerzes unter Tofacitinib+MTX höher als unter Adalimumab+MTX (ORAL STANDARD: 64,3 % vs. 42,1 %; ORAL STRATEGY: 75,9 % vs. 62,9 %).

Innerhalb der Sensitivitätsanalyse – keine Imputation ergab sich hingegen auf Basis des relativen Risikos (p = 0,027) sowie der Risikodifferenz (p = 0,009) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD, welcher sich anhand der *Odds Ratio* (p = 0,106) nicht bestätigte. Hinsichtlich der Studie ORAL STRATEGY konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. In der Sensitivitätsanalyse zum LOCF konnte für alle Effektschätzer in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX beobachtet werden. Die Studie ORAL STRATEGY wies ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

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

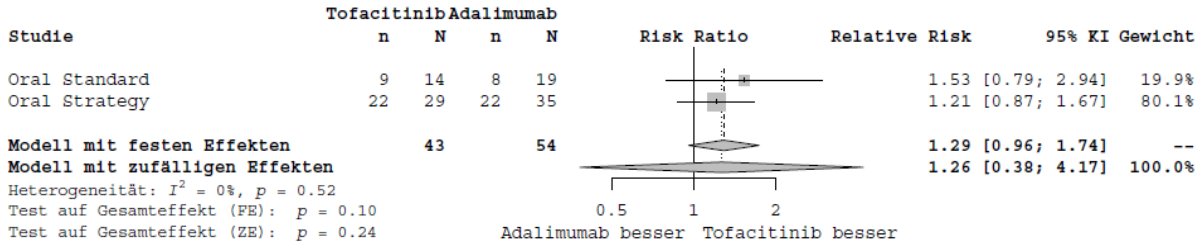


Abbildung 136: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

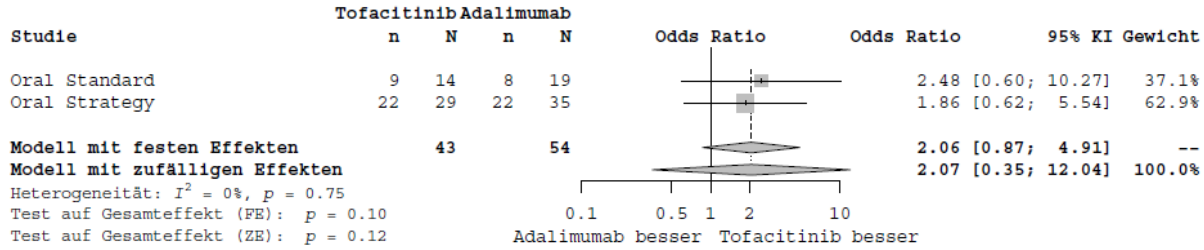


Abbildung 137: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

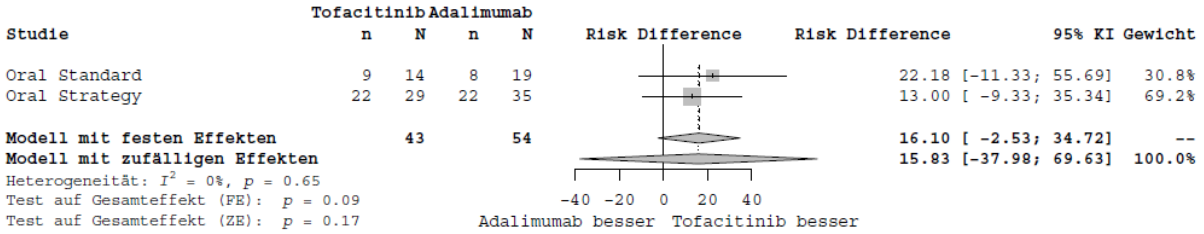


Abbildung 138: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte))“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen nicht bestätigt (siehe Abbildung 139 bis Abbildung 144). Bei Betrachtung der Sensitivitätsanalysen (keine Imputation/LOCF) ergab sich sowohl in der Studie ORAL STANDARD als auch im Rahmen der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX. Die Meta-Analysen

wiesen keine Heterogenität (keine Imputation) bzw. eine geringe Heterogenität (I^2 = 36 %; LOCF) auf.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

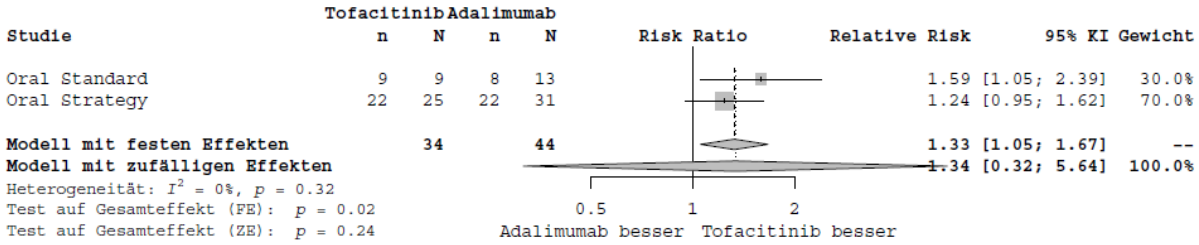


Abbildung 139: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

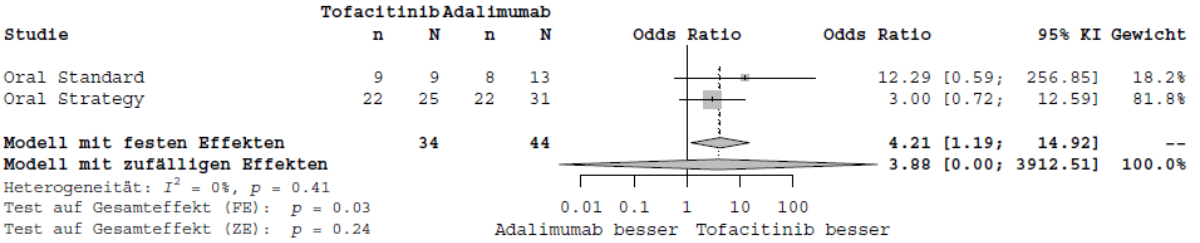


Abbildung 140: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

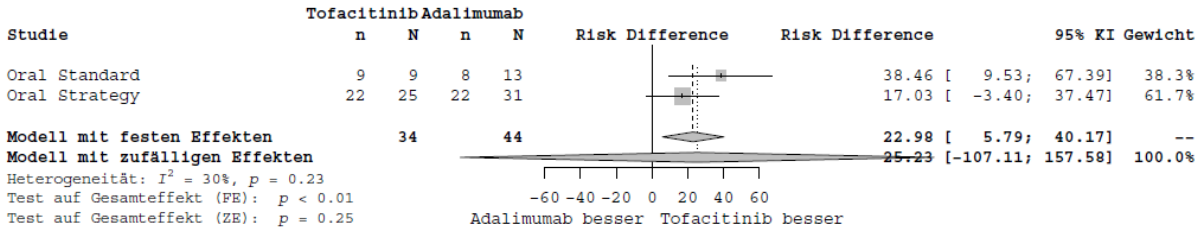


Abbildung 141: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

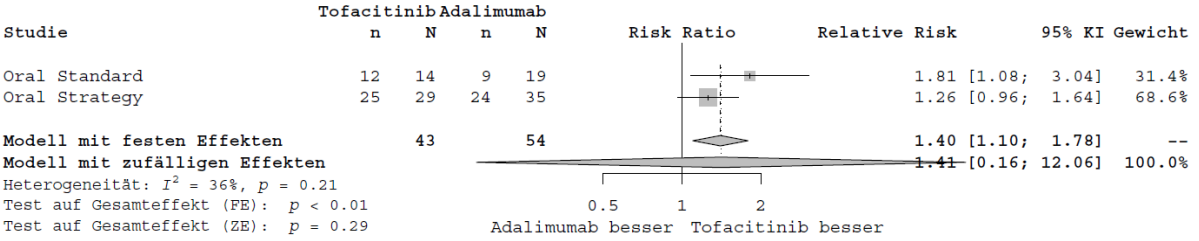


Abbildung 142: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

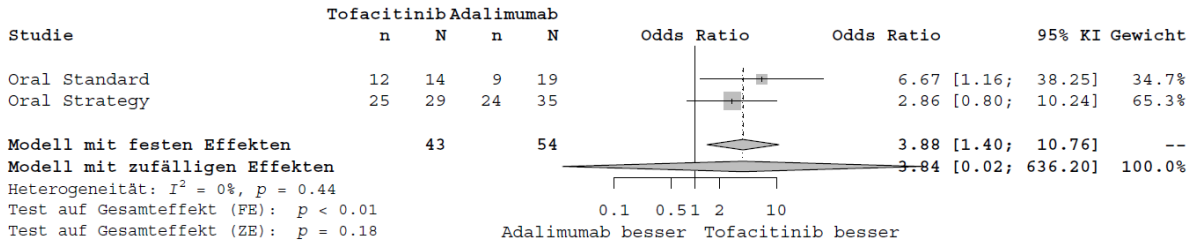


Abbildung 143: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

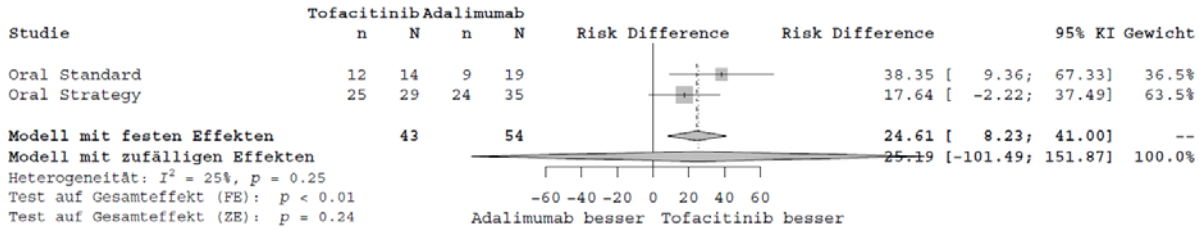


Abbildung 144: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Differenz** **Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Hedges’g** **Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**		
Morbidität							
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS) nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	69,1±14,23 48,9±24,31	9 13	27,9±20,18 22,5±18,56	-36,2±18,01 -18,5±18,28	-9,72 [-30,61;11,18] p = 0,357	-0,36 [-1,24;0,52] p = 0,404
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	63,2±20,21 58,5±25,80	25 31	29,8±21,31 25,3±20,92	-33,2±30,97 -31,2±26,97	2,24 [-9,75;14,24] p = 0,713	0,09 [-0,44;0,63] p = 0,724
Meta-Analyse						-0,70 [-11,39;9,99] p = 0,898 I^2 = 0 %	-0,03 [-0,48;0,42] p = 0,896 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Auch im Rahmen der Auswertung zur Schmerzbeurteilung durch den Patienten anhand der VAS zeigte sich – wie für die Primäranalyse auf Basis des NRI – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen anhand der Mittelwertdifferenzen je Studie.

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

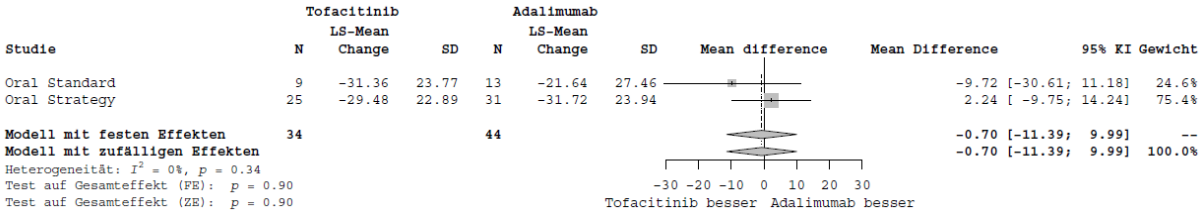


Abbildung 145: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mean Difference) – keine Imputation

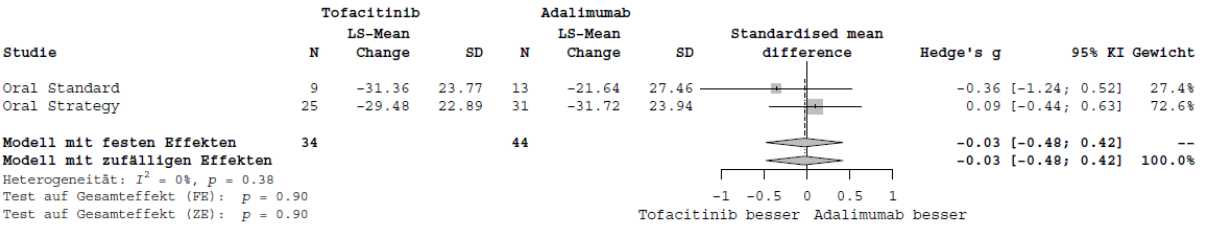


Abbildung 146: Forest-Plot zur Morbidität („Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Auch für die Meta-Analyse zur Schmerzbeurteilung durch den Patienten auf Basis der VAS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

3.1.1.2.8 Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-34: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der PatGA (*Patient´s Global Assessment*) ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei welcher der Patient auf einer visuellen Analogskala (VAS) die Frage „Wie schätzen Sie heute Ihre Krankheitsaktivität ein?“ auf einer Skala von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 100 (höchste Krankheitsaktivität) beurteilt. Der PatGA wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, falls sich sein Wert um mindestens 10 Punkte auf der Skala gegenüber Baseline verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der PatGA (*Patient´s Global Assessment*) ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei welcher der Patient auf einer visuellen Analogskala (VAS) die Frage „Wie schätzen Sie heute Ihre Krankheitsaktivität ein?“ auf einer Skala von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 100 (höchste Krankheitsaktivität) beurteilt. Der PatGA wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, falls sich sein Wert um mindestens 10 Punkte auf der Skala gegenüber Baseline verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

Tabelle 3-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	9/14 (64,3)	10/19 (52,6)	1,22 [0,69–2,18], p = 0,498 1,62 [0,39–6,68], p = 0,504 11,65% [-22,02%–45,33%], p = 0,498
ORAL STRATEGY	20/29 (69,0)	24/35 (68,6)	1,01 [0,72–1,40], p = 0,973 1,02 [0,35–2,95], p = 0,973 0,39% [-22,41%–23,20%], p = 0,973
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,07 [0,80–1,42], p = 0,664 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	9/9 (100,0)	9/13 (69,2)	1,42 [1,01–2,01], p = 0,047 9,00 [0,42–191,37], p = 0,159 30,77% [2,82%–58,71%], p = 0,031
ORAL STRATEGY	20/25 (80,0)	24/31 (77,4)	1,03 [0,79–1,36], p = 0,814 1,17 [0,32–4,25], p = 0,815 2,58% [-18,93%–24,09%], p = 0,814
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,13 [0,91–1,42], p = 0,275 I^2 = 52 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	11/14 (78,6)	12/19 (63,2)	1,24 [0,80–1,93], p = 0,330 2,14 [0,44–10,39], p = 0,346 15,41% [-15,12%–45,95%], p = 0,323
ORAL STRATEGY	23/29 (79,3)	26/35 (74,3)	1,07 [0,82–1,40], p = 0,634 1,33 [0,41–4,30], p = 0,637 5,02% [-15,64%–25,69%], p = 0,634
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,12 [0,89–1,41], p = 0,332 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, PatGA = *Patient Global Assessment*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich nach 12 Monaten für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität (PatGA) durch den Patienten mittels VAS (Verbesserung ≥ 10 Punkte) zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Während sich auf Basis keiner Imputation für die Studie ORAL STRATEGY ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, konnte in der Sudie ORAL STANDARD hinsichtlich des relativen Risikos (p = 0,047) und der Risikodifferenz (p = 0,031) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX beobachtet werden. Basierend auf der *Odds Ratio* (p = 0,159) ergab sich kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX. Bezüglich der Auswertung zum LOCF ergab sich innerhalb der Studien kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

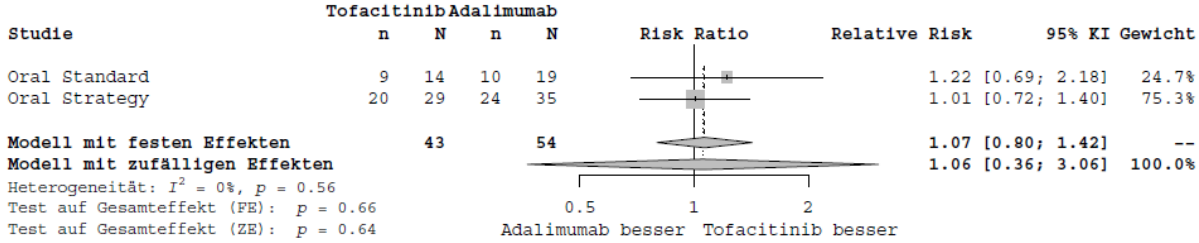


Abbildung 147: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

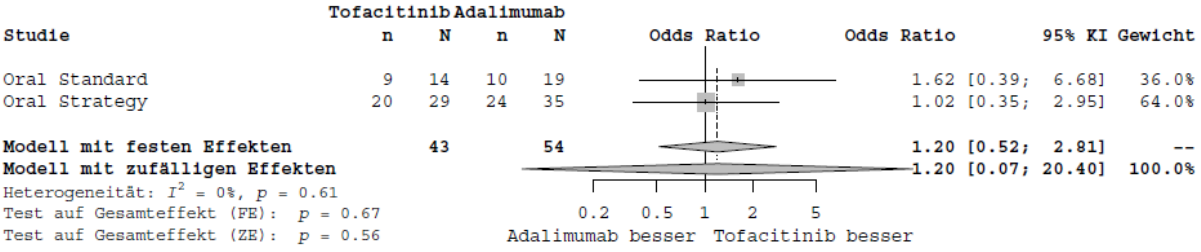


Abbildung 148: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

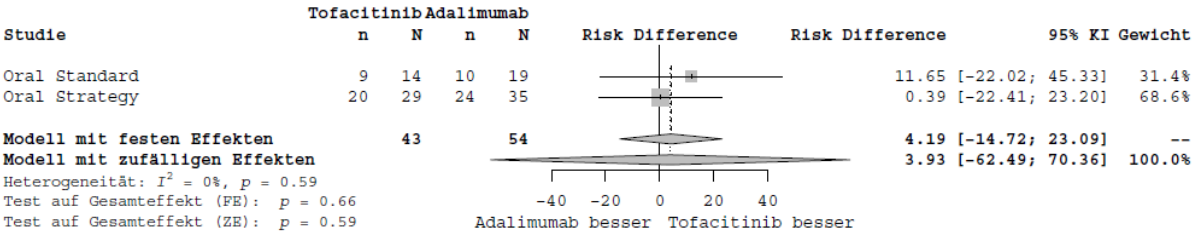


Abbildung 149: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 150 bis Abbildung 155). Während die Meta-Analyse auf Basis des NRI und LOCF keine Heterogenität aufwies, war diese bei Verwendung keiner Imputation mittelmäßig bzw. substanziell (I^2 = 52 %).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

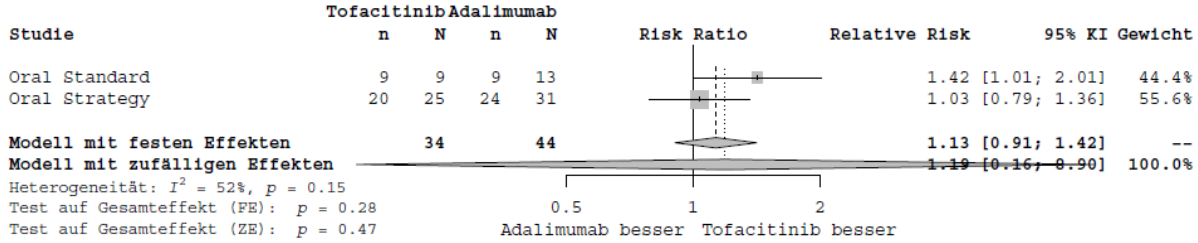


Abbildung 150: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

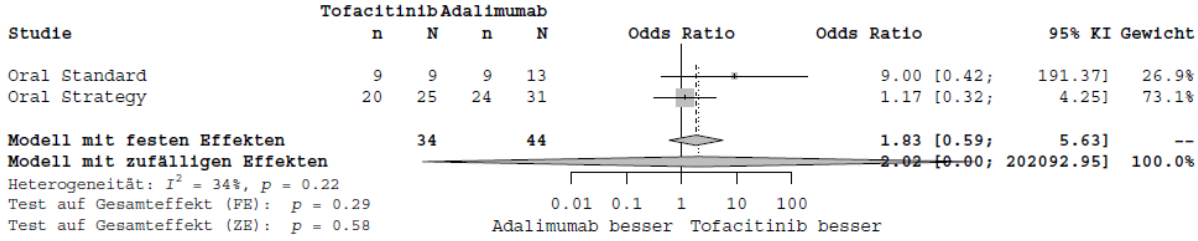


Abbildung 151: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

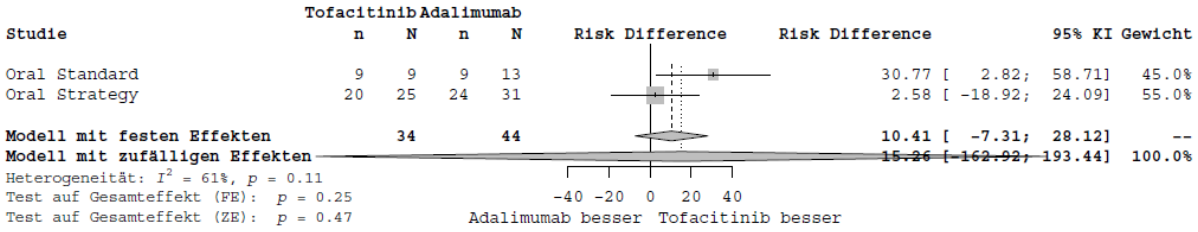


Abbildung 152: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

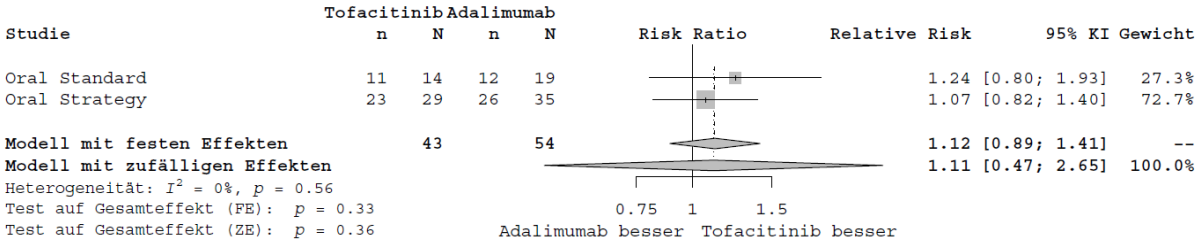


Abbildung 153: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

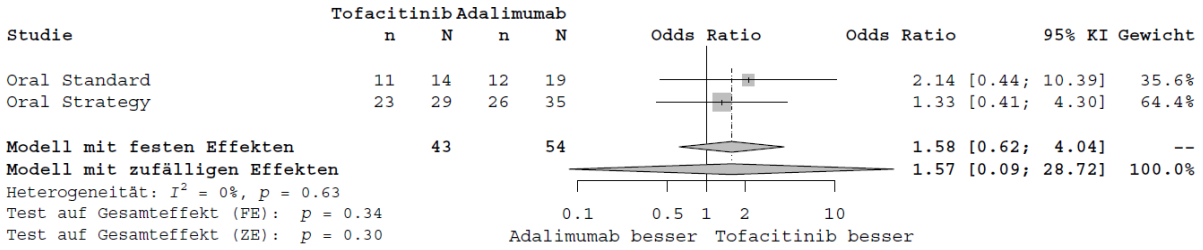


Abbildung 154: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

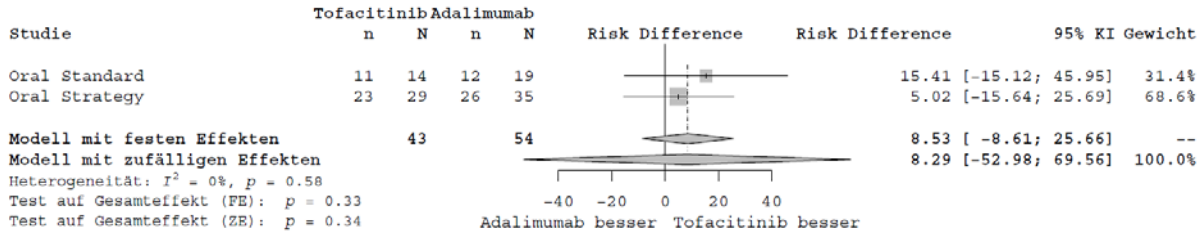


Abbildung 155: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Differenz** **Tofacitinib – Adalimumab** **[95%-KI]** **p-Wert**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Hedges’g** **Tofacitinib – Adalimumab** **[95%-KI]** **p-Wert**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**		
Morbidität							
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	68,5±19,29 54,1±22,68	9 13	28,9±22,02 20,8±16,90	-32,3±18,15 -26,6±24,29	-0,62 [-19,93;18,70] p = 0,950	-0,02 [-0,89;0,85] p = 0,954
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	65,6±19,34 60,4±27,51	25 31	31,2±22,05 27,5±20,61	-34,0±29,91 -31,1±25,83	0,71 [-10,91;12,32] p = 0,904	0,03 [-0,50;0,56] p = 0,908
Meta-Analyse						0,37 [-9,85;10,58] p = 0,944 I^2 = 0 %	0,02 [-0,43;0,46] p = 0,946 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, PatGA = *Patient Global Assessment*, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Auch bei Betrachtung des *Patient Global Assessment* (PatGA) (VAS) auf Basis der Mittelwertdifferenzen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf Ebene der Einzelstudien festgestellt werden.

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

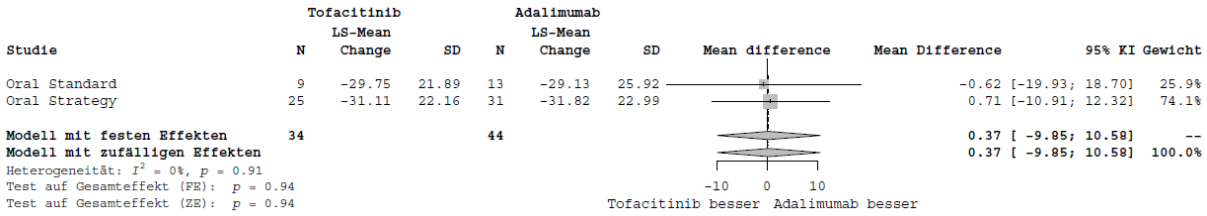


Abbildung 156: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mean Difference) – keine Imputation

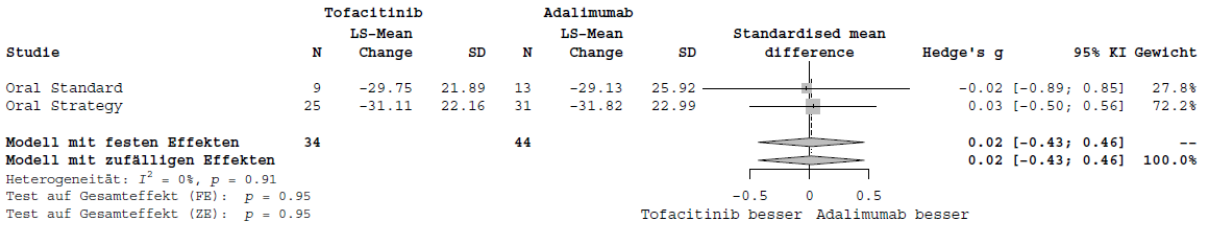


Abbildung 157: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (VAS)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf Basis der VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Mittelwertdifferenz.

3.1.1.2.9 Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-38: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der PhysGA (*Physician´s Global Assessment*) ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei welcher der Arzt die Krankheitsaktivität des Patienten auf einer Skala von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 100 (höchste Krankheitsaktivität) beurteilt. Der PhysGA wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, falls sich sein Wert um mindestes 10 Punkte auf der Skala gegenüber Baseline verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der PhysGA (*Physician´s Global Assessment*) ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei welcher der Arzt die Krankheitsaktivität des Patienten auf einer Skala von 0 (keinerlei Krankheitsaktivität) bis 100 (höchste Krankheitsaktivität) beurteilt. Der PhysGA wurde zu jeder Studienvisite durch den Arzt erhoben. Diese Bewertung erfolgte anhand der Krankheitssymptome, der Funktionsfähigkeit und der körperlichen Untersuchung des Patienten und sie war unabhängig von der PatGA-Bewertung. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, falls sich sein Wert um mindestes 10 Punkte auf der Skala gegenüber Baseline verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

Tabelle 3-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	13/19 (68,4)	0,84 [0,48–1,44], p = 0,519 0,62 [0,15–2,58], p = 0,507 -11,28% [-44,58%–22,02%], p = 0,507
ORAL STRATEGY	22/29 (75,9)	31/35 (88,6)	0,86 [0,68–1,09], p = 0,201 0,41 [0,11–1,56], p = 0,188 -12,71% [-31,52%–6,10%], p = 0,185
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,85 [0,68–1,07], p = 0,166 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	8/9 (88,9)	12/13 (92,3)	0,96 [0,73–1,27], p = 0,791 0,67 [0,04–12,27], p = 0,785 -3,42% [-28,55%–21,71%], p = 0,790
ORAL STRATEGY	22/25 (88,0)	30/31 (96,8)	0,91 [0,78–1,07], p = 0,240 0,24 [0,02–2,51], p = 0,236 -8,77% [-22,95%–5,40%], p = 0,225
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,92 [0,80–1,06], p = 0,260 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Sensitivitätsanalyse Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	11/14 (78,6)	15/19 (78,9)	1,00 [0,70–1,42], p = 0,979 0,98 [0,18–5,28], p = 0,979 -0,38% [-28,63%–27,87%], p = 0,979
ORAL STRATEGY	26/29 (89,7)	33/35 (94,3)	0,95 [0,82–1,10], p = 0,505 0,53 [0,08–3,38], p = 0,498 -4,63% [-18,12%–8,86%], p = 0,501
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,96 [0,83–1,12], p = 0,633 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, PhysGA = *Physician Global Assessment*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich nach 12 Monaten für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität (PhysGA) durch den Arzt mittels VAS (Verbesserung ≥ 10 Punkte) zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX, welches sich auf Basis der Sensitivitätsanalysen bestätigte.

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

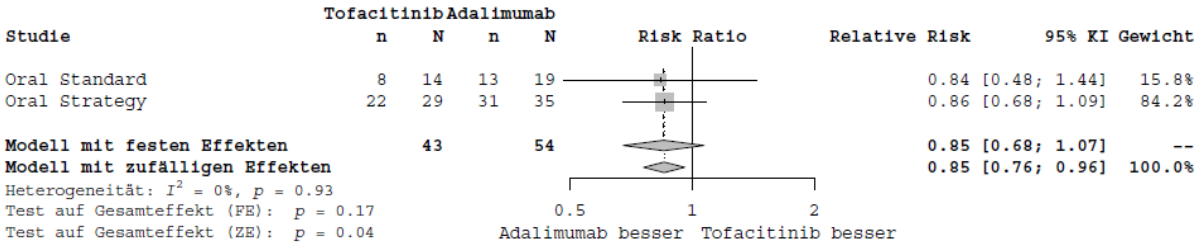


Abbildung 158: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

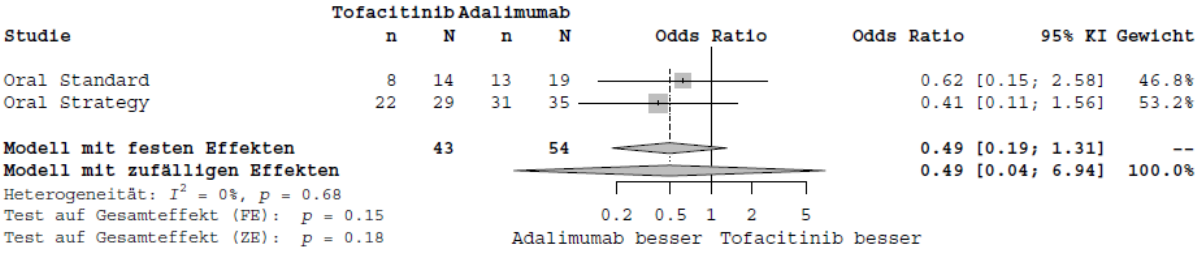


Abbildung 159: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

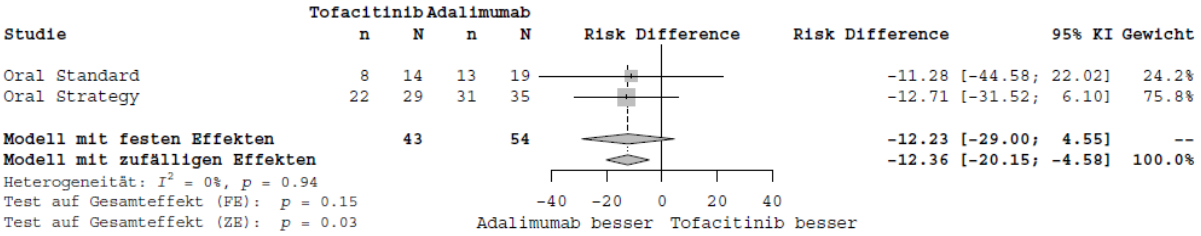


Abbildung 160: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“)“ für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 161 bis Abbildung 166). Die Meta-Analysen wiesen jeweils keine Heterogenität auf.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

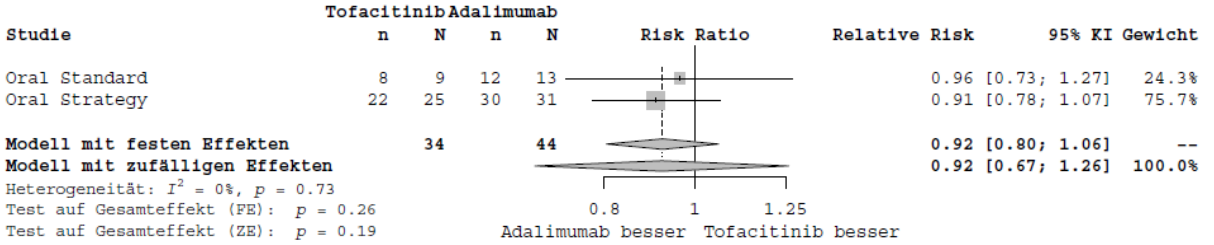


Abbildung 161: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

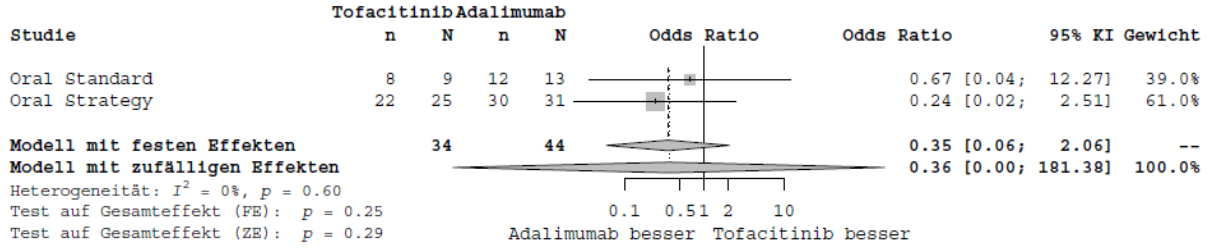


Abbildung 162: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

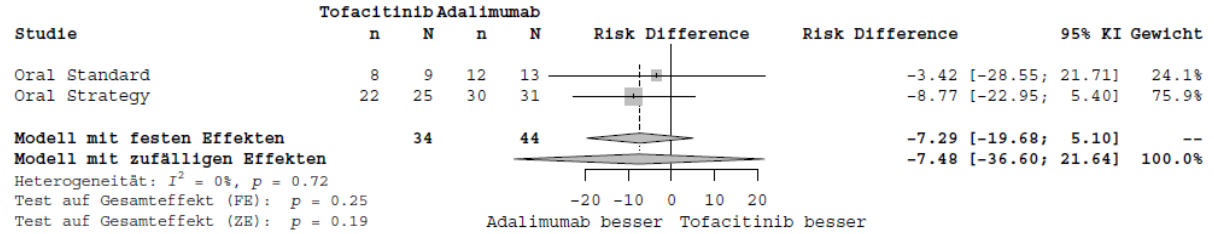


Abbildung 163: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

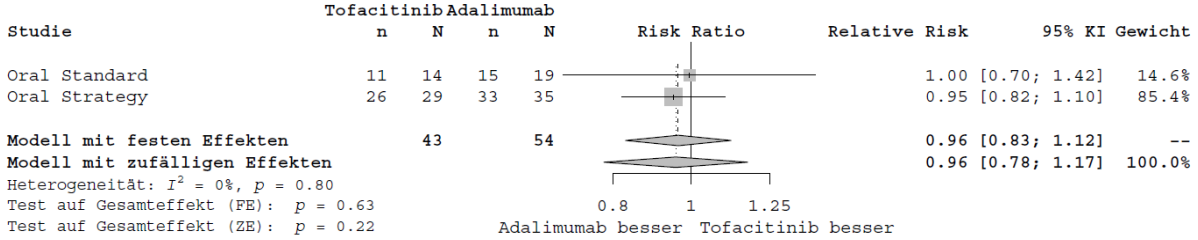


Abbildung 164: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

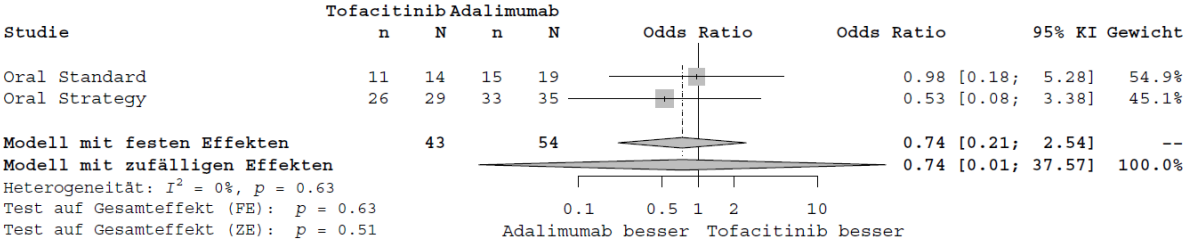


Abbildung 165: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

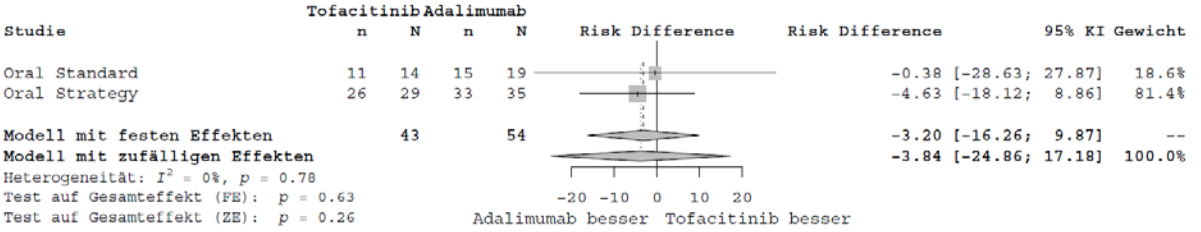


Abbildung 166: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Differenz** **Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Hedges’g** **Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**		
Morbidität							
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	67,7±15,72 58,5±11,24	9 13	17,9±17,29 20,8±13,11	-43,6±20,69 -36,1±18,26	-6,45 [-24,23;11,33] p = 0,472	-0,27 [-1,15;0,60] p = 0,521
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	61,0±20,27 59,3±20,46	25 31	23,2±19,40 16,3±13,74	-36,9±30,02 -41,9±19,32	6,98 [-2,29;16,24] p = 0,139	0,38 [-0,16;0,91] p = 0,163
Meta-Analyse						4,17 [-4,32;12,66] p = 0,336 I^2 = 37 %	0,20 [-0,26;0,65] p = 0,395 I^2 = 38 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, PatGA = *Patient Global Assessment*, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Auch bei Betrachtung des *Physician Global Assessment* (PhysGA) (VAS) auf Basis der Mittelwertdifferenzen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf Ebene der Einzelstudien festgestellt werden.

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

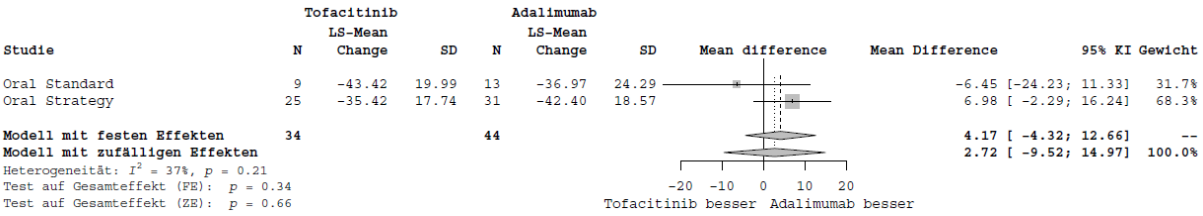


Abbildung 167: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

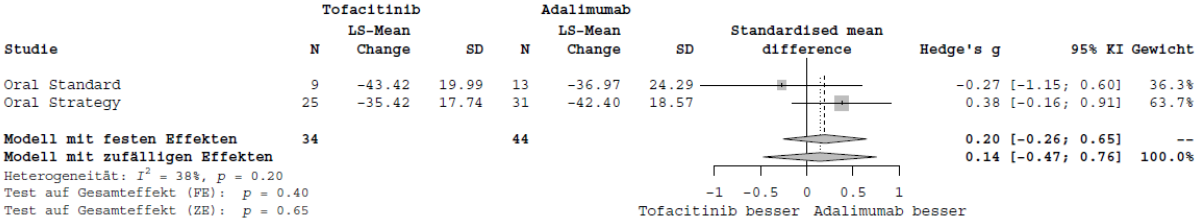


Abbildung 168: Forest-Plot zur Morbidität („Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (VAS)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt auf Basis der VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.2.10 Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-42: Operationalisierung des Endpunkts „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Die Anzahl der empfindlichen/druckschmerzhaften Gelenke wird mittels zweier verschiedener Ansätze bestimmt. Zum einen von insgesamt 28 Gelenken und zum anderen auf Basis von insgesamt 68 Gelenken. **Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28):** Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Knie-, Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke und proximale Interphalangealgelenke. **Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68):** Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Oberkörper: Temporomandibular-, Sternoklavikular-, Akromioklavikulargelenk Obere Extremitäten: Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke, Daumeninterphalangealgelenk, proximale und distale Interphalangealgelenke Untere Extremitäten: Hüft-, Knie-, Sprung-, Fußwurzelgelenk, Zehengrundgelenke, Interphalangealgelenk des großen Zehs, proximale und distale Interphalangealgelenke. Die Gelenke wurden an jeder Studienvisite auf Empfindlichkeit/Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Für beide Varianten (28 bzw. 68 Gelenke) gilt, dass ein Patient als Responder gezählt wird, falls sich in der klinischen Untersuchung maximal ein Gelenk als empfindlich/druckschmerzhaft zeigt. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 berichtet. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Die Anzahl der empfindlichen/druckschmerzhaften Gelenke wird anhand von insgesamt 28 Gelenken ermittelt. **Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28):** Zur Ermittlung der Anzahl an empfindlichen oder druckschmerzhaften Gelenken wurden 28 Gelenke bewertet. Die Reaktion auf Druck/Bewegung pro Gelenk wurde anhand der folgenden Skala bewertet: vorhanden/nicht vorhanden/nicht bewertet/nicht zutreffend (bei künstlichen Gelenken). Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Knie-, Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke und proximale Interphalangealgelenke. Künstliche Gelenke wurden nicht bewertet. Die Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Ein Patient gilt als Responder, falls sich in der klinischen Untersuchung maximal ein Gelenk

Studie	Operationalisierung
	als empfindlich/druckschmerzhaft zeigt. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 berichtet. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

Tabelle 3-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	3/14 (21,4)	5/19 (26,3)	0,81 [0,23–2,85], p = 0,748 0,76 [0,15–3,92], p = 0,746 -4,89% [-34,11%–24,34%], p = 0,743
ORAL STRATEGY	9/29 (31,0)	12/35 (34,3)	0,91 [0,44–1,84], p = 0,783 0,86 [0,30–2,47], p = 0,783 -3,25% [-26,29%–19,79%], p = 0,782
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,88 [0,47–1,63], p = 0,685 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	3/9 (33,3)	5/13 (38,5)	0,87 [0,27–2,74], p = 0,808 0,80 [0,13–4,74], p = 0,806 -5,13% [-45,72%–35,47%], p = 0,804
ORAL STRATEGY	9/25 (36,0)	11/31 (35,5)	1,01 [0,50–2,06], p = 0,968 1,02 [0,34–3,07], p = 0,968 0,52% [-24,74%–25,77%], p = 0,968
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,97 [0,53–1,77], p = 0,924 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	3/14 (21,4)	5/19 (26,3)	0,81 [0,23–2,85], p = 0,748 0,76 [0,15–3,92], p = 0,746 -4,89% [-34,11%–24,34%], p = 0,743
ORAL STRATEGY	9/29 (31,0)	12/35 (34,3)	0,91 [0,44–1,84], p = 0,783 0,86 [0,30–2,47], p = 0,783 -3,25% [-26,29%–19,79%], p = 0,782
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,88 [0,47–1,63], p = 0,685 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Die Responderrate unter Adalimumab+MTX ist in Bezug auf die Anzahl an 28 empfindlichen/druckschmerzhaften Gelenken ≤ 1 nach 12 Monaten geringfügig höher im Vergleich zu Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD (21,4 % vs. 26,3 %) und ORAL STRATEGY (31,0 % vs. 34,3 %). Aus diesem geringfügigen Unterschied in der Responderrate ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen stützen jeweils das Ergebnis der NRI-Auswertung.

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

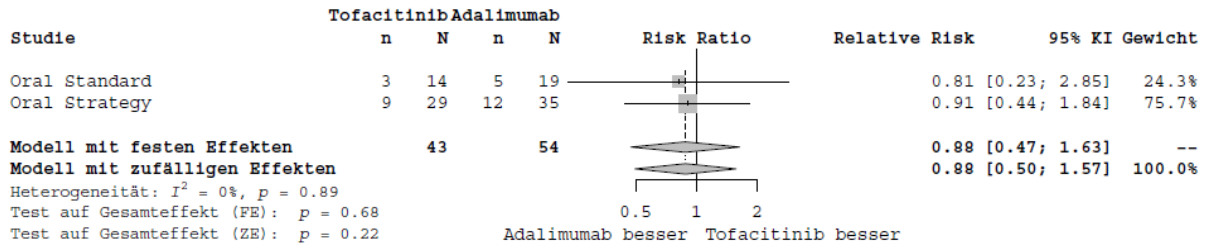


Abbildung 169: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

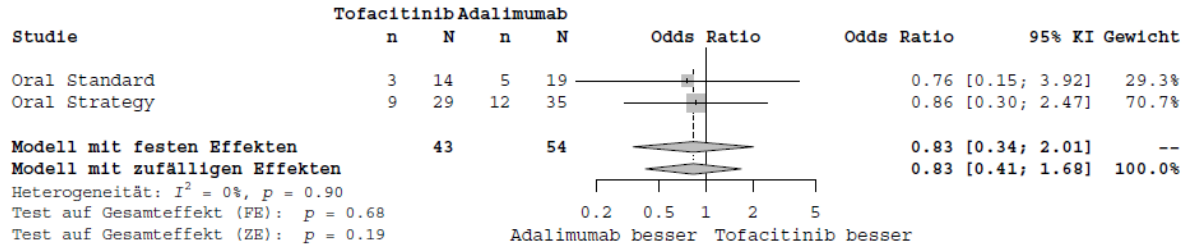


Abbildung 170: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

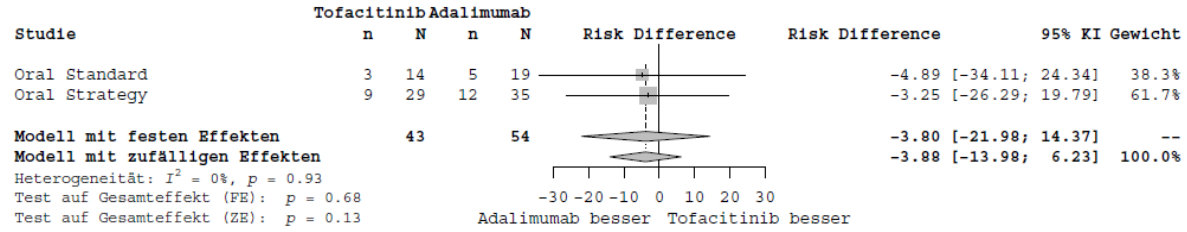


Abbildung 171: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 172 bis Abbildung 177).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

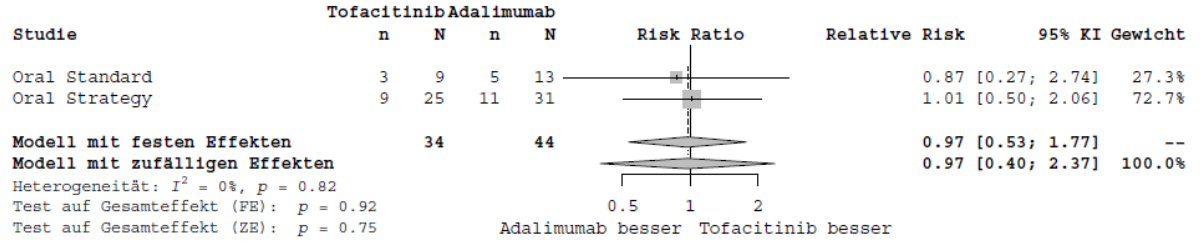


Abbildung 172: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

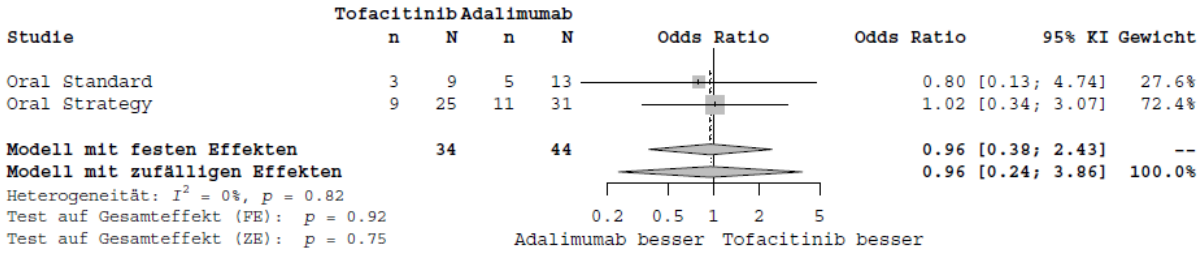


Abbildung 173: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

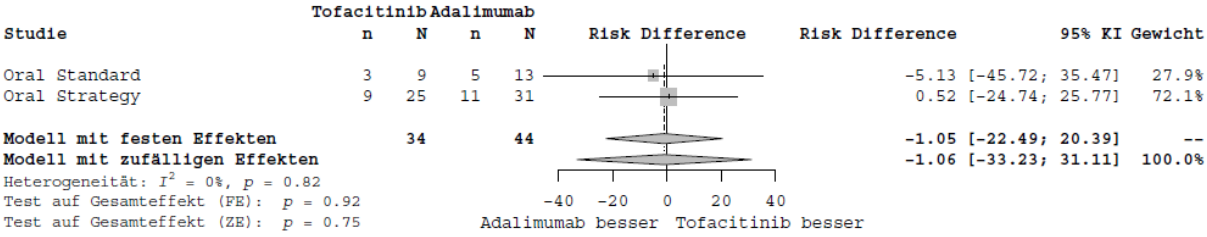


Abbildung 174: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

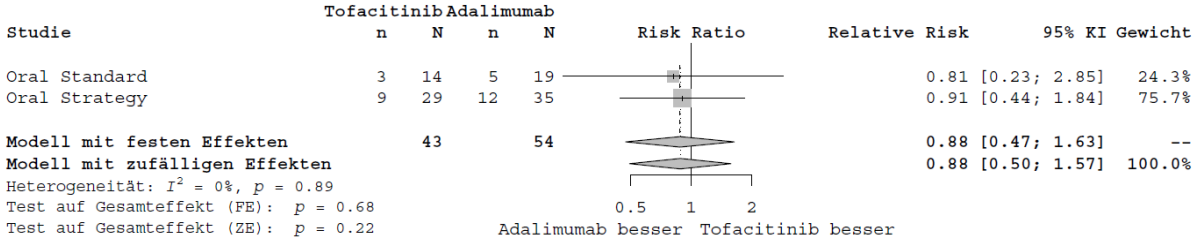


Abbildung 175: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

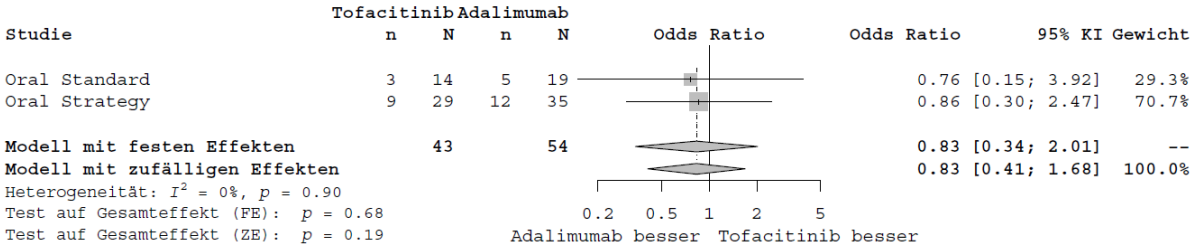


Abbildung 176: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

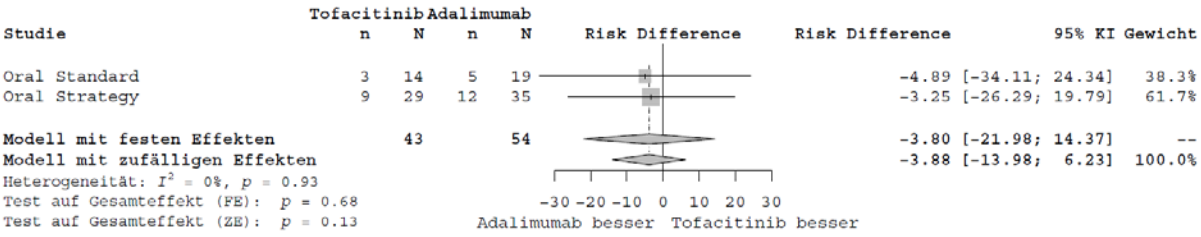


Abbildung 177: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,36 [0,22–8,50], p = 0,744 1,42 [0,17–11,51], p = 0,744 3,76% [-19,18%–26,70%], p = 0,748
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	2/9 (22,2)	2/13 (15,4)	1,44 [0,25–8,45], p = 0,683 1,57 [0,18–13,86], p = 0,684 6,84% [-26,67%–40,34%], p = 0,689
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,36 [0,22–8,50], p = 0,744 1,42 [0,17–11,51], p = 0,744 3,76% [-19,18%–26,70%], p = 0,748
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Bei Beurteilung der Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke ≤ 1 auf Basis von 68 Gelenken in der Studie ORAL STANDARD zeigte sich unter der Behandlung mit Tofacitinib+MTX eine geringfügig höhere Responderrate (14,3 % vs. 10,5 %) als unter

Adalimumab+MTX. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant. Eine Auswertung für die Studie ORAL STRATEGY war nicht möglich, da eine Beurteilung lediglich auf 28 Gelenken erfolgte.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigte sich das Ergebnis der Primäranalyse.

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

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da die Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke ≤ 1 in der Studie ORAL STRATEGY nur auf Basis von 28 Gelenken untersucht wurde.

3.1.1.2.11 Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-46: Operationalisierung des Endpunkts „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Die Anzahl der geschwollenen Gelenke wird mittels zweier verschiedener Ansätze bestimmt. Zum einen von insgesamt 28 Gelenken und zum anderen auf Basis von insgesamt 66 Gelenken. **Anzahl geschwollener Gelenke (28):** Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Knie-, Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke und proximale Interphalangealgelenke. **Anzahl geschwollener Gelenke (66):** Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Oberkörper: Temporomandibular-, Sternoklavikular-, Akromioklavikulargelenk Obere Extremitäten: Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke, Daumeninterphalangealgelenk, proximale und distale Interphalangealgelenke Untere Extremitäten: Knie-, Sprung-, Fußwurzelgelenk, Zehengrundgelenke, Interphalangealgelenk des großen Zehs, proximale und distale Interphalangealgelenke. Die Gelenke wurden an jeder Studienvisite auf Schwellungen untersucht. Für beide Varianten (28 bzw. 66 Gelenke) gilt, dass ein Patient als Responder gezählt wird, falls sich in der klinischen Untersuchung maximal ein Gelenk als geschwollen zeigt. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 berichtet. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Die Anzahl der geschwollenen Gelenke wird anhand von insgesamt 28 Gelenken ermittelt. **Anzahl geschwollener Gelenke (28):** Zur Ermittlung der Anzahl an geschwollenen Gelenken wurden insgesamt 28 Gelenke anhand der folgenden Skala bewertet: vorhanden/nicht vorhanden/nicht bewertet/nicht zutreffend (bei künstlichen Gelenken). Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Knie-, Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke und proximale Interphalangealgelenke. Künstliche Gelenke wurden nicht bewertet. Die Anzahl geschwollener Gelenke wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Ein Patient gilt als Responder, falls sich in der klinischen Untersuchung maximal ein Gelenk als geschwollen aufweist. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 berichtet. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese

Studie	Operationalisierung
	Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

Tabelle 3-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	6/19 (31,6)	1,13 [0,43–2,97], p = 0,803 1,20 [0,28–5,18], p = 0,803 4,14% [-28,53%–36,80%], p = 0,804
ORAL STRATEGY	12/29 (41,4)	19/35 (54,3)	0,76 [0,45–1,29], p = 0,315 0,59 [0,22–1,61], p = 0,305 -12,91% [-37,27%–11,46%], p = 0,299
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,85 [0,53–1,35], p = 0,481 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	5/9 (55,6)	6/13 (46,2)	1,20 [0,53–2,76], p = 0,661 1,46 [0,26–8,05], p = 0,665 9,40% [-32,89%–51,69%], p = 0,663
ORAL STRATEGY	12/25 (48,0)	18/31 (58,1)	0,83 [0,50–1,37], p = 0,461 0,67 [0,23–1,93], p = 0,454 -10,06% [-36,24%–16,11%], p = 0,451
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,91 [0,59–1,41], p = 0,685 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	6/19 (31,6)	1,36 [0,55–3,33], p = 0,504 1,62 [0,39–6,82], p = 0,507 11,28% [-22,02%–44,58%], p = 0,507
ORAL STRATEGY	13/29 (44,8)	21/35 (60,0)	0,75 [0,46–1,21], p = 0,240 0,54 [0,20–1,47], p = 0,228 -15,17% [-39,48%–9,14%], p = 0,221
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,88 [0,57–1,34], p = 0,541 I^2 = 25 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich nach 12 Monaten für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX in der Anzahl der Patienten, die ein oder weniger geschwollene Gelenke (28) aufwiesen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen untersützten das Ergebnis der jeweiligen Primäranalyse.

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

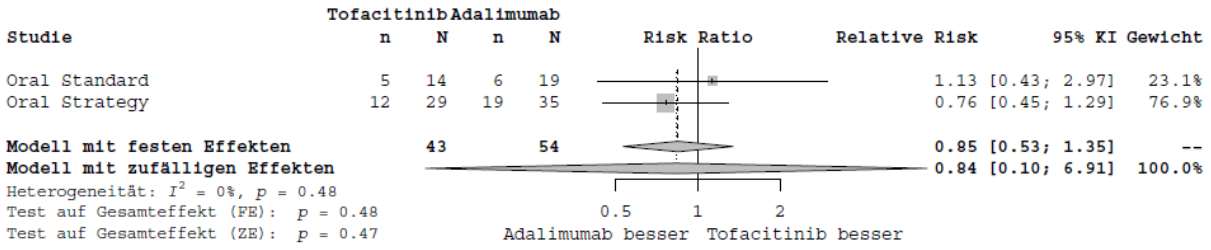


Abbildung 178: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

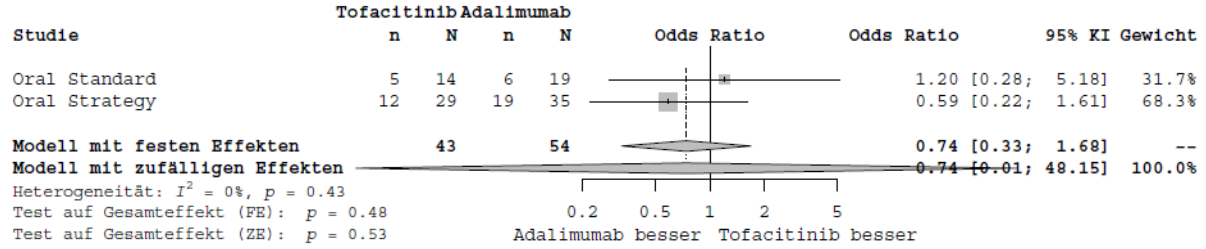


Abbildung 179: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

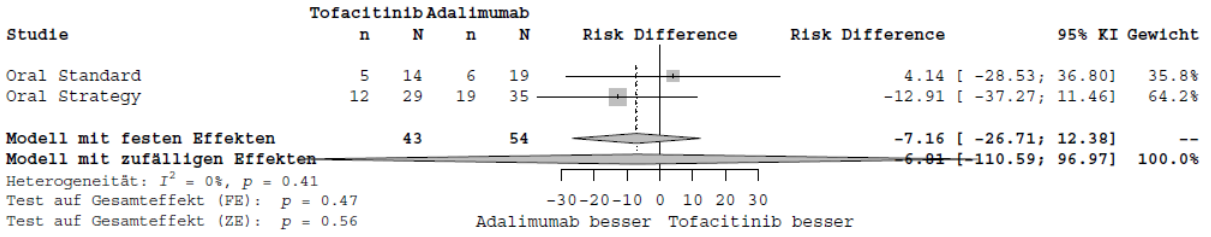


Abbildung 180: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 181 bis Abbildung 186). Die Meta-Analysen wiesen keine Heterogenität auf.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

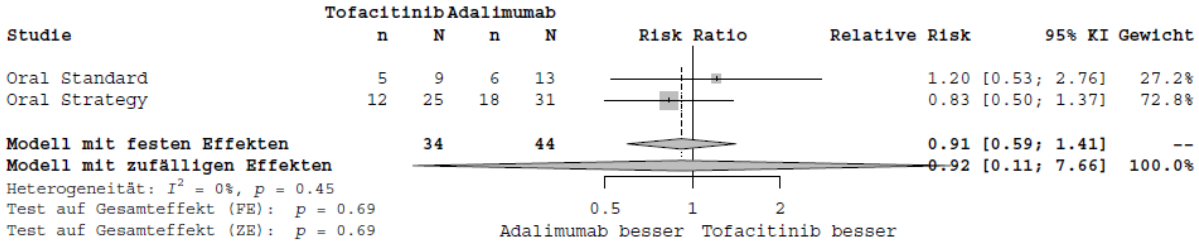


Abbildung 181: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

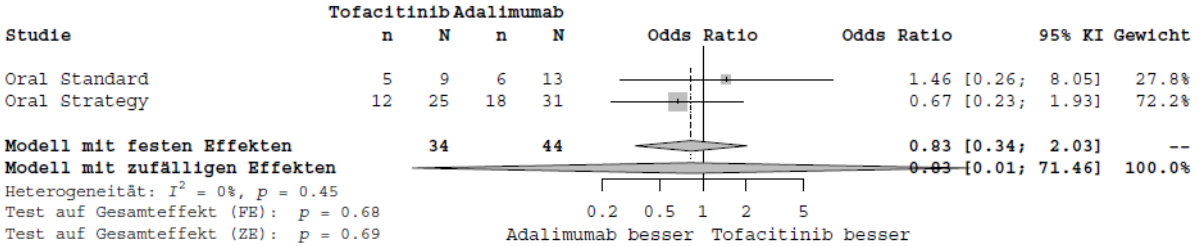


Abbildung 182: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

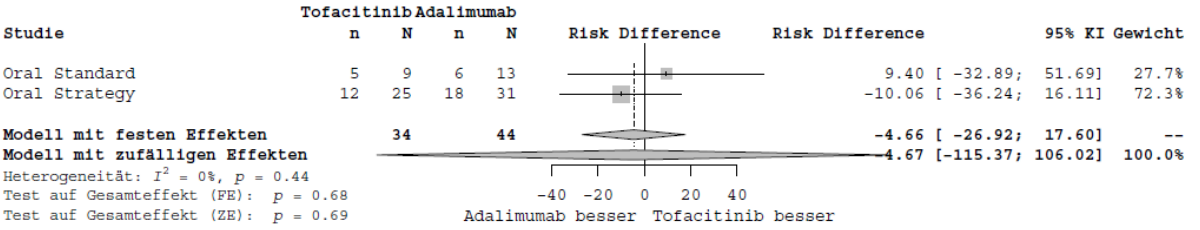


Abbildung 183: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

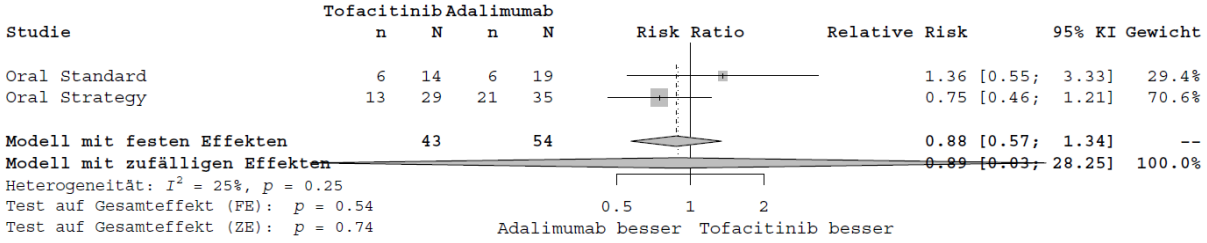


Abbildung 184: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

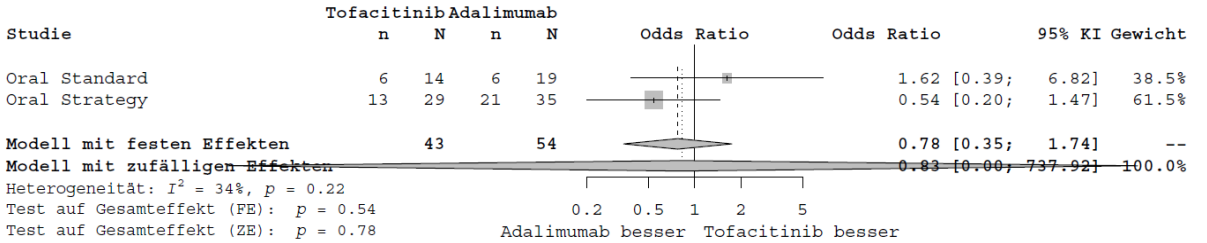


Abbildung 185: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

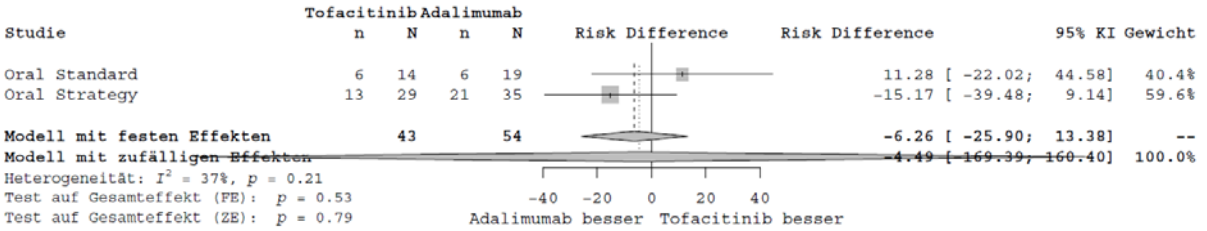


Abbildung 186: Forest-Plot zur Morbidität („Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	5/19 (26,3)	1,09 [0,35–3,32], p = 0,885 1,12 [0,24–5,25], p = 0,886 2,26% [-28,60%–33,11%], p = 0,886
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	4/9 (44,4)	5/13 (38,5)	1,16 [0,42–3,15], p = 0,778 1,28 [0,23–7,19], p = 0,779 5,98% [-35,89%–47,86%], p = 0,779
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	5/19 (26,3)	1,09 [0,35–3,32], p = 0,885 1,12 [0,24–5,25], p = 0,886 2,26% [-28,60%–33,11%], p = 0,886
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Bei Beurteilung der Anzahl geschwollener Gelenke ≤ 1 auf Basis von 66 Gelenken zeigte sich unter der Behandlung mit Tofacitinib+MTX eine höhere Responderrate (28,6 % vs. 26,3 %) als unter Adalimumab+MTX. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigte sich das Ergebnis der Primäranalyse.

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

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da die Anzahl geschwollener Gelenke ≤ 1 in der Studie ORAL STRATEGY nur auf Basis von 28 Gelenken untersucht wurde.

3.1.1.2.12 Endpunkt „FACIT-F“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-50: Operationalisierung des Endpunkts „FACIT-F“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der FACIT-F ist ein Instrument zur Erfassung der Erschöpfung (*Fatigue*). Die Fragebögen mussten von den Patienten vor jeglicher Prozedur, welche bei den Visiten durchgeführt wurden, ausgefüllt werden. Der FACIT-F hat einen Wertebereich von 0 bis 52; je höher der Wert, desto besser ist der Patientenstatus (desto geringer die Erschöpfung). Der FACIT-F wurde zu Studienbeginn, Monat 1, Monat 3, Monat 6 und Monat 12 erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein Score sich nach 12 Monaten Studiendauer um mindestens 4 Punkte verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der FACIT-F ist ein Instrument zur Erfassung der Erschöpfung (*Fatigue*). Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu Beginn der Visiten zu den Zeitpunkten Studienbeginn, Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12 ausgefüllt und von einem Studienmitarbeiter auf Vollständigkeit überprüft. Der FACIT-F besteht aus 13 Items und hat einen Wertebereich von 0 bis 52; je höher der Wert, desto geringer die Erschöpfung. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein Score sich nach 12 Monaten Studiendauer um mindestens 4 Punkte verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

Tabelle 3-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „FACIT-F“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „FACIT-F“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-52: Ergebnisse für den Endpunkt „FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	7/14 (50,0)	11/19 (57,9)	0,86 [0,45–1,65], p = 0,658 0,73 [0,18–2,91], p = 0,653 -7,89% [-42,23%–26,44%], p = 0,652
ORAL STRATEGY	17/29 (58,6)	20/35 (57,1)	1,03 [0,67–1,56], p = 0,905 1,06 [0,39–2,88], p = 0,905 1,48% [-22,81%–25,77%], p = 0,905
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,97 [0,68–1,38], p = 0,869 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	7/9 (77,8)	9/13 (69,2)	1,12 [0,68–1,86], p = 0,650 1,56 [0,22–11,09], p = 0,659 8,55% [-28,43%–45,52%], p = 0,651
ORAL STRATEGY	17/25 (68,0)	20/31 (64,5)	1,05 [0,72–1,53], p = 0,783 1,17 [0,38–3,57], p = 0,784 3,48% [-21,38%–28,34%], p = 0,784
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,07 [0,79–1,45], p = 0,643 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	10/14 (71,4)	12/19 (63,2)	1,13 [0,70–1,82], p = 0,613 1,46 [0,33–6,46], p = 0,619 8,27% [-23,83%–40,37%], p = 0,614
ORAL STRATEGY	19/29 (65,5)	21/34 (61,8)	1,06 [0,73–1,54], p = 0,757 1,18 [0,42–3,30], p = 0,758 3,75% [-20,04%–27,55%], p = 0,757
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,08 [0,81–1,46], p = 0,588 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Nach 12 Monaten zeigte sich weder innerhalb der Einzelstudie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt „Fatigue“ gemessen anhand einer Verbesserung um mehr als vier Punkte im FACIT-F.

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

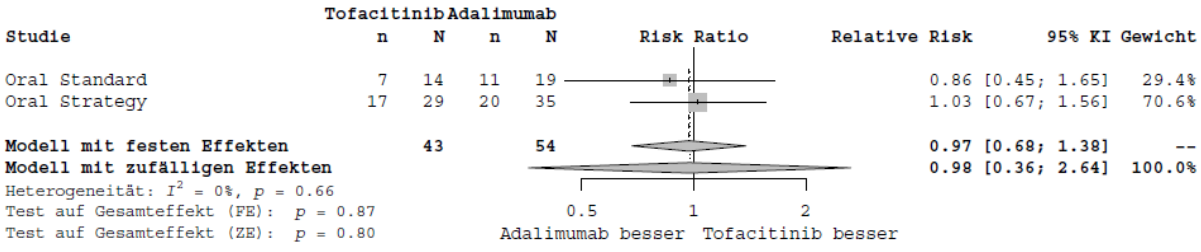


Abbildung 187: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

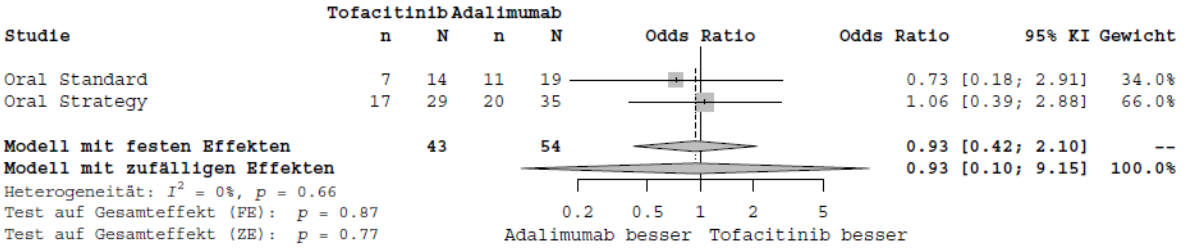


Abbildung 188: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

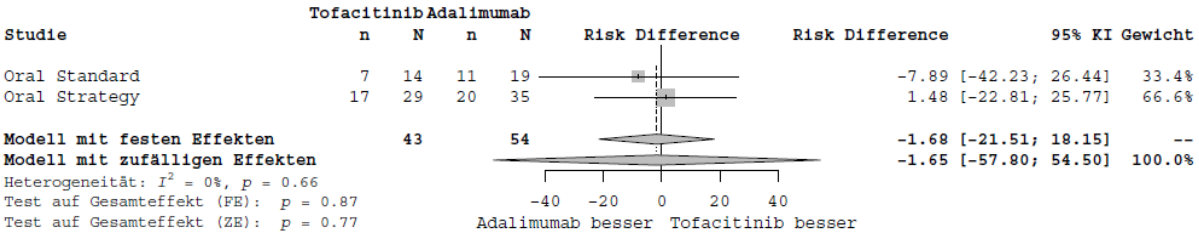


Abbildung 189: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 190 bis Abbildung 195).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

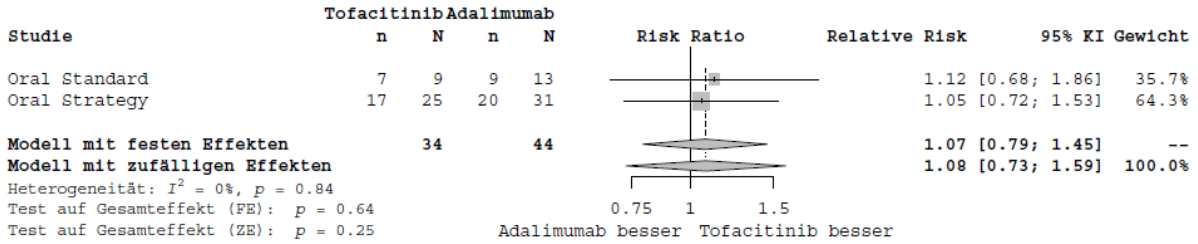


Abbildung 190: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

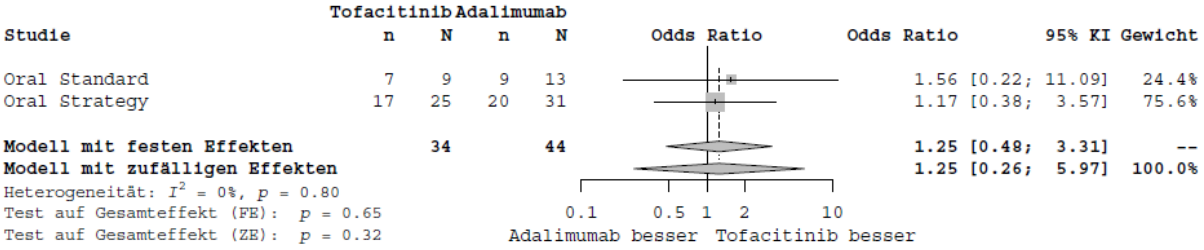


Abbildung 191: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

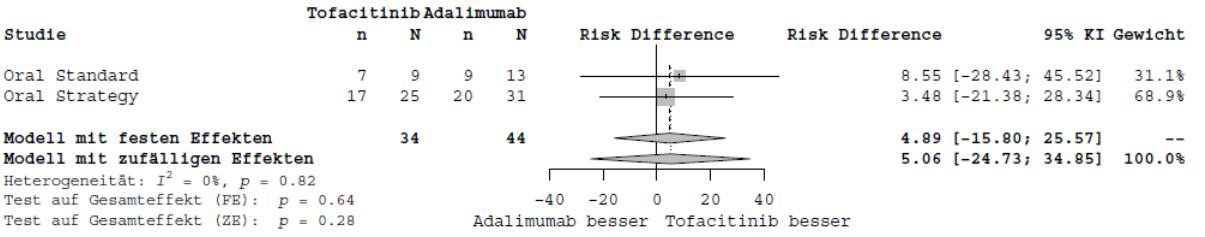


Abbildung 192: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

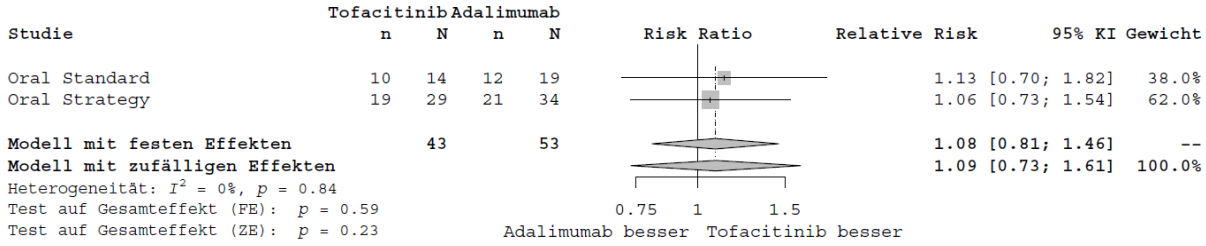


Abbildung 193: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

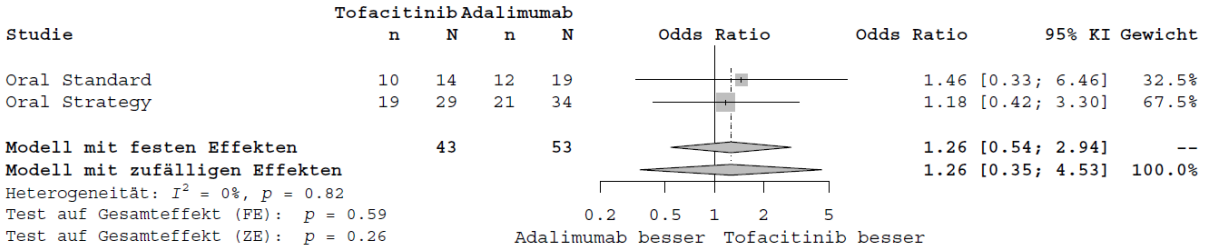


Abbildung 194: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

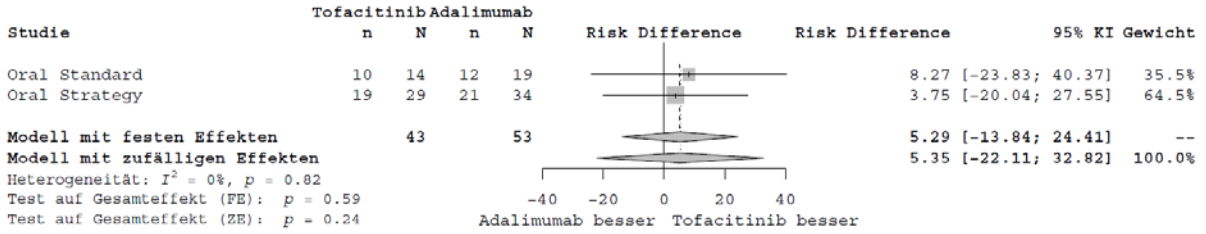


Abbildung 195: Forest-Plot zur Morbidität („FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

3.1.1.2.13 Endpunkt „HAQ-DI“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-53: Operationalisierung des Endpunkts „HAQ-DI“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*) ist ein Instrument zur Erfassung der Behinderung durch RA. Es werden acht alltägliche Funktionsbereiche/Domänen (Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen, weitere Tätigkeiten) abgefragt und in einem Score zusammengefasst. Für jeden der acht Funktionsbereiche werden die Werte 0 (keine Einschränkung), 1 (leichte Einschränkung), 2 (starke Einschränkung) oder 3 (unfähig, die Tätigkeit auszuführen) vergeben. Der HAQ-DI Score berechnet sich dann als Mittelwert aus diesen acht Domänen. Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu Beginn jeder Visite ausgefüllt. Der HAQ-DI hat einen Wertebereich von 0 bis 3; je höher der Wert, desto größer die Behinderung. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit unterschiedlichen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sich sein Score um • HAQ-DI ≥ 0,22 Punkte, • HAQ-DI ≥ 0,3 Punkte, • HAQ-DI ≥ 0,5 Punkte nach 12 Monaten Studiendauer verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*) ist ein Instrument zur Erfassung der Behinderung durch RA. Es werden acht alltägliche Funktionsbereiche/Domänen (Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen, weitere Tätigkeiten) abgefragt und in einem Score zusammengefasst, wobei jede Kategorie zwei bis drei Items umfasst. Für jede Frage im Fragebogen werden die Werte 0 (keine Einschränkung), 1 (leichte Einschränkung), 2 (starke Einschränkung) oder 3 (unfähig, die Tätigkeit auszuführen) vergeben. Benötigte der Patient Hilfestellung (durch eine andere Person oder einem Hilfsgerät) bei der Durchführung einer Aktivität, so wird der Score auf ein Minimum von zwei festgelegt, um einen eingeschränkten Funktionszustand widerzuspiegeln. Der HAQ-DI Score berechnet sich dann als Mittelwert aus diesen acht Domänen. Die Fragebögen wurden von den Patienten zu jeder Visite ausgefüllt. Die Vollständigkeit der Fragebögen wurde durch einen Studienmitarbeiter überprüft. Der HAQ-DI hat einen Wertebereich von 0 bis 3; je höher der Wert, desto größer die Behinderung. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit unterschiedlichen Schwellenwerten dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sich sein Score um • HAQ-DI ≥ 0,22 Punkte, • HAQ-DI ≥ 0,3 Punkte, • HAQ-DI ≥ 0,5 Punkte

Studie	Operationalisierung
	nach 12 Monaten Studiendauer verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.

Tabelle 3-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HAQ-DI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-55: Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	7/19 (36,8)	1,55 [0,74–3,26], p = 0,247 2,29 [0,56–9,37], p = 0,251 20,30% [-13,50%–54,10%], p = 0,239
ORAL STRATEGY	20/29 (69,0)	19/35 (54,3)	1,27 [0,86–1,88], p = 0,229 1,87 [0,67–5,24], p = 0,233 14,68% [-8,90%–38,26%], p = 0,222
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,34 [0,95–1,09], p = 0,098 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	8/9 (88,9)	6/13 (46,2)	1,93 [1,02–3,62], p = 0,042 9,33 [0,89–97,62], p = 0,062 42,74% [8,74%–76,73%], p = 0,014
ORAL STRATEGY	20/25 (80,0)	19/31 (61,3)	1,31 [0,93–1,84], p = 0,126 2,53 [0,75–8,54], p = 0,136 18,71% [-4,53%–41,94%], p = 0,115
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,44 [1,07–1,95], p = 0,016 I^2 = 12 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	11/14 (78,6)	8/19 (42,1)	1,87 [1,03–3,38], p = 0,040 5,04 [1,05–24,19], p = 0,043 36,47% [5,57%–67,37%], p = 0,021
ORAL STRATEGY	24/29 (82,8)	20/35 (57,1)	1,45 [1,04–2,02], p = 0,029 3,60 [1,11–11,64], p = 0,032 25,62% [4,22%–47,01%], p = 0,019
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,56 [1,17–2,09], p = 0,003 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich nach 12 Monaten jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied in der Beurteilung des Funktionsstatus gemessen anhand des HAQ-DI (Verbesserung $\geq$ 0,22 Punkte) zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Innerhalb der Sensitivitätsanalyse – keine Imputation ergab sich hingegen auf Basis des relativen Risikos (p = 0,042) sowie der Risikodifferenz (p = 0,014) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD, welcher sich anhand der *Odds Ratio* (p = 0,062) nicht bestätigte. Hinsichtlich der Studie ORAL STRATEGY konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Auf Basis des LOCF konnte sowohl in der Studie ORAL STANDARD als auch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX beobachtet werden.

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

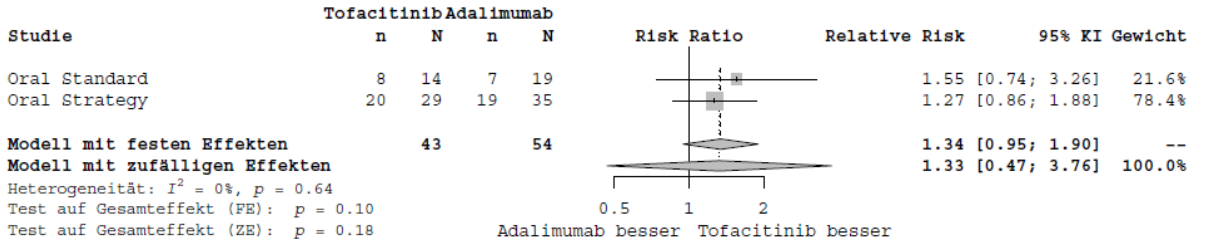


Abbildung 196: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

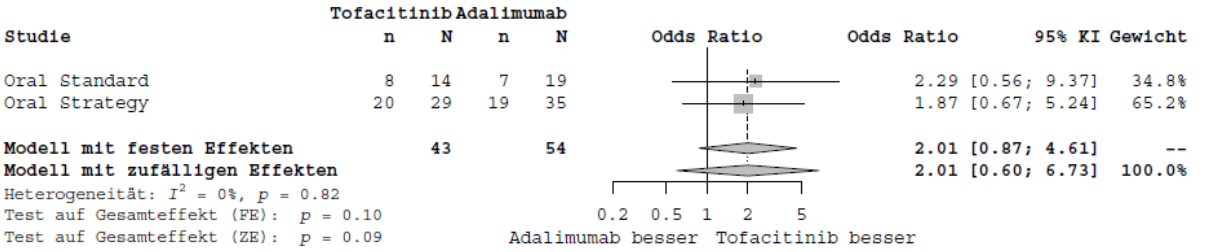


Abbildung 197: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

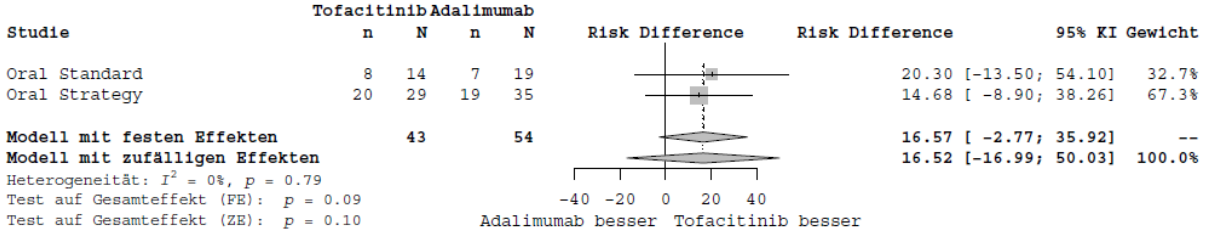


Abbildung 198: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse – keine Imputation nicht bestätigt, wo sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX bei unbedeutender Heterogenität (I^2 = 12 %) zeigte (RR = 1,44 (95 %-KI [1,07–1,95]), p = 0,016) (siehe Abbildung 199 bis Abbildung 204). Auch hinsichtlich der Sensitivitätsanalyse des

LOCF konnte wie für die Einzelstudien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Meta-Analyse (RR = 1,56 [1,17–2,09], p = 0,003) gezeigt werden. Die Meta-Analyse wies keine Heterogenität auf.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

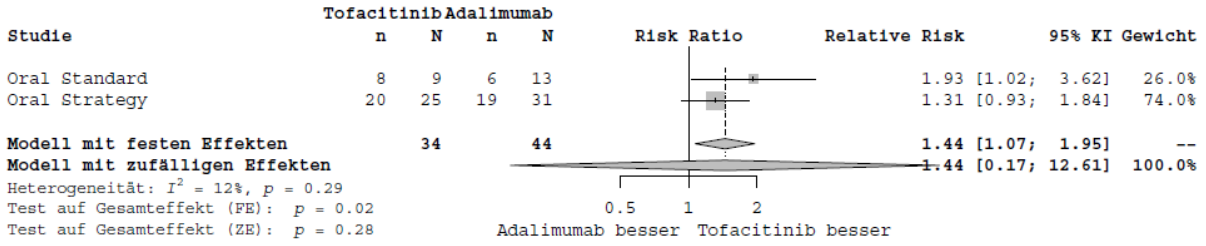


Abbildung 199: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

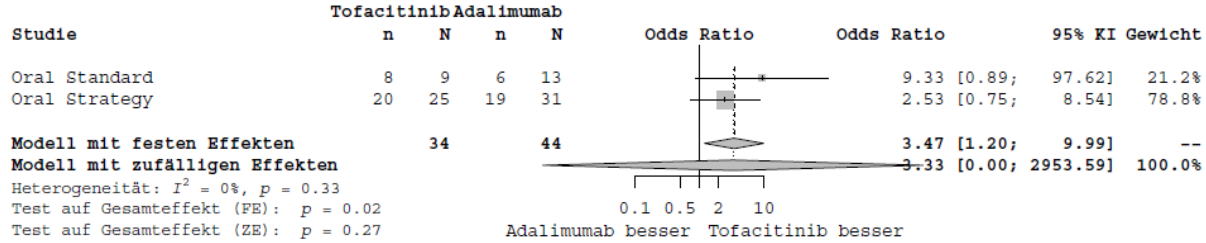


Abbildung 200: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

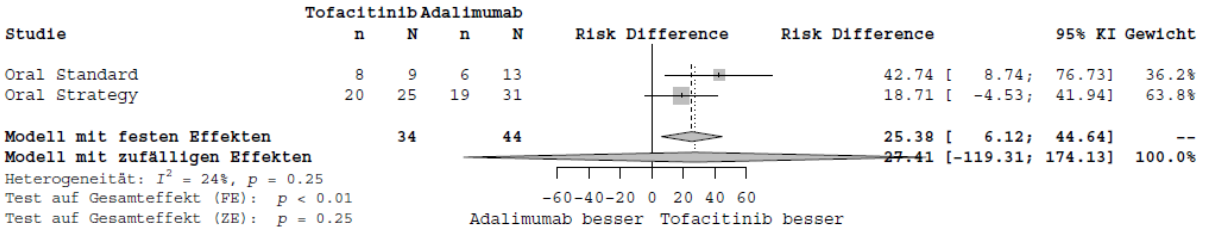


Abbildung 201: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

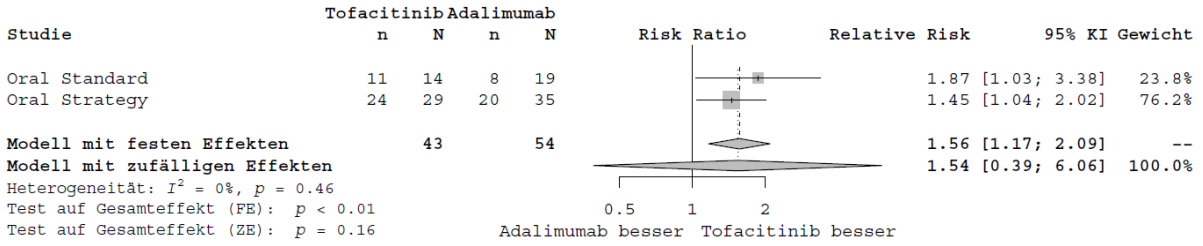


Abbildung 202: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

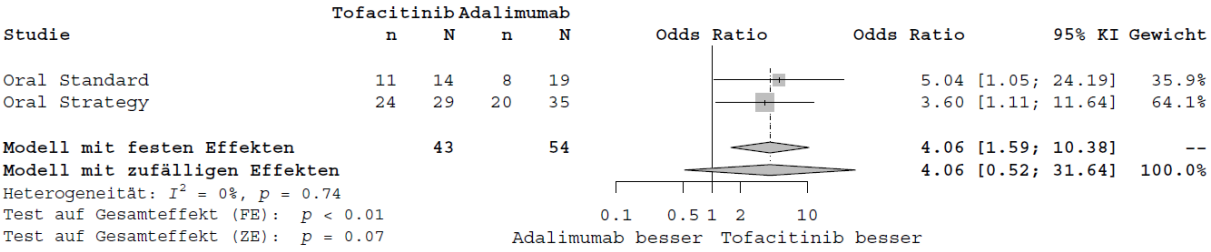


Abbildung 203: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

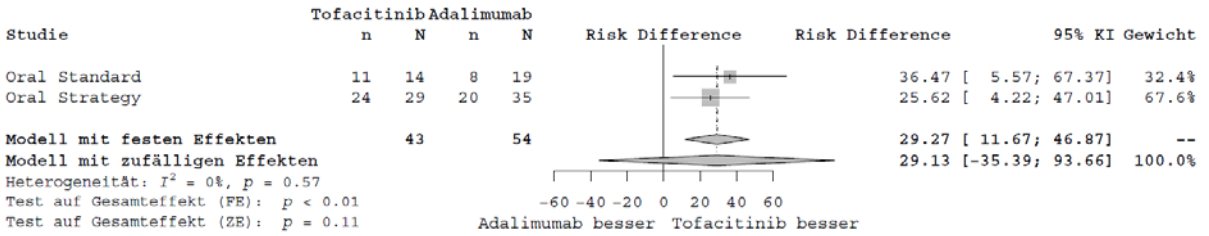


Abbildung 204: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-56: Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	7/19 (36,8)	1,55 [0,74–3,26], p = 0,247 2,29 [0,56–9,37], p = 0,251 20,30% [-13,50%–54,10%], p = 0,239
ORAL STRATEGY	18/29 (62,1)	16/35 (45,7)	1,36 [0,86–2,15], p = 0,192 1,94 [0,71–5,30], p = 0,194 16,35% [-7,82%–40,53%], p = 0,185
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,41 [0,96–2,09], p = 0,083 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	8/9 (88,9)	6/13 (46,2)	1,93 [1,02–3,62], p = 0,042 9,33 [0,89–97,62], p = 0,062 42,74% [8,74%–76,73%], p = 0,014
ORAL STRATEGY	18/25 (72,0)	16/31 (51,6)	1,39 [0,92–2,12], p = 0,120 2,41 [0,79–7,40], p = 0,124 20,39% [-4,50%–45,27%], p = 0,108
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,53 [1,08–2,17], p = 0,017 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	11/14 (78,6)	8/19 (42,1)	1,87 [1,03–3,38], p = 0,040 5,04 [1,05–24,19], p = 0,043 36,47% [5,57%–67,37%], p = 0,021
ORAL STRATEGY	22/29 (75,9)	16/35 (45,7)	1,66 [1,10–2,51], p = 0,017 3,73 [1,27–10,99], p = 0,017 30,15% [7,46%–52,84%], p = 0,009
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,73 [1,23–2,42], p = 0,002 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Auch auf Basis einer Verbesserung um ≥ 0,3 Punkte im HAQ-DI zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Innerhalb der Sensitivitätsanalyse – keine Imputation ergab sich hingegen auf Basis des relativen Risikos (p = 0,042) sowie der Risikodifferenz (p = 0,014) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD, welcher sich anhand der *Odds Ratio* (p = 0,062) nicht bestätigte. Hinsichtlich der Studie ORAL STRATEGY konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Auf Basis des LOCF konnte sowohl in der Studie ORAL STANDARD als auch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX beobachtet werden.

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

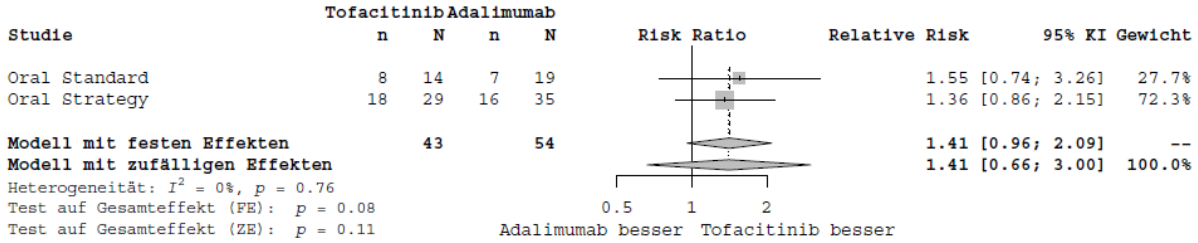


Abbildung 205: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

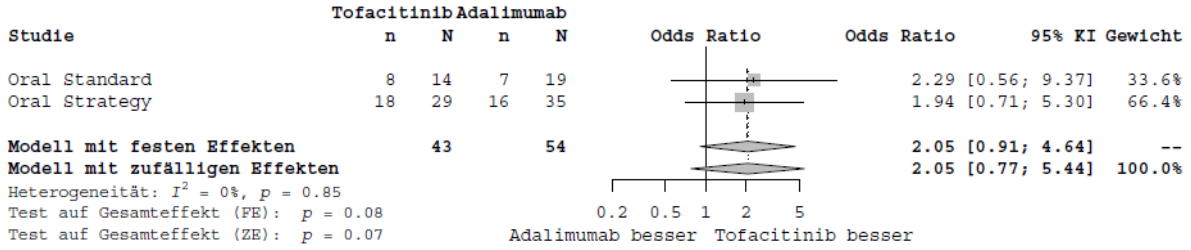


Abbildung 206: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

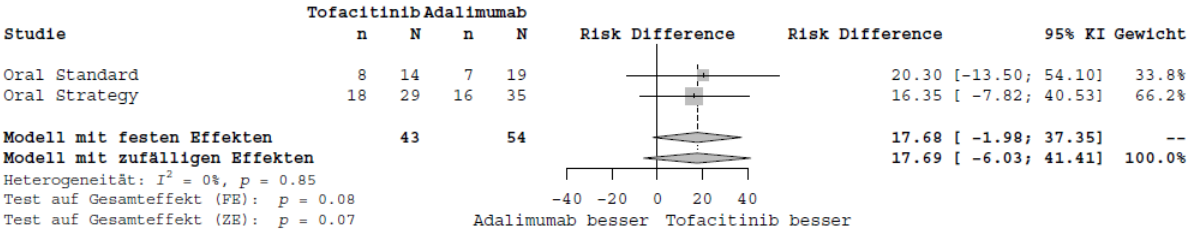


Abbildung 207: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“)“für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse – keine Imputation nicht bestätigt, wo sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX zeigte (RR = 1,53 (95 %-KI [1,08–2,17]), p = 0,017; I^2 = 0 %) (siehe Abbildung 208 bis Abbildung 213). Auch hinsichtlich der Sensitivitätsanalyse des LOCF konnte wie für die Einzelstudien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Meta-Analyse (RR = 1,73 [1,23–2,42], p = 0,002) gezeigt werden. Die Meta-Analyse wies keine Heterogenität auf.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

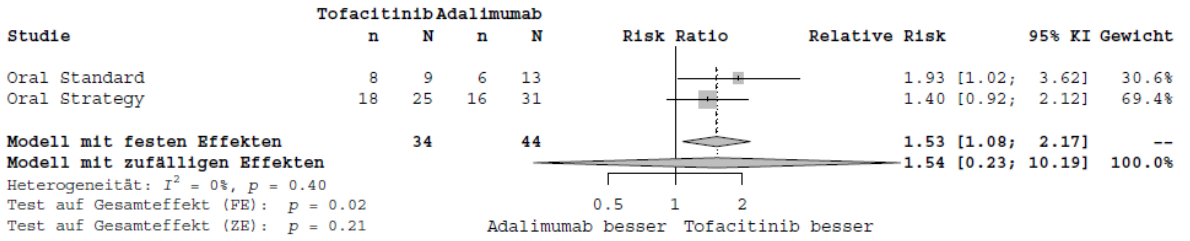


Abbildung 208: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

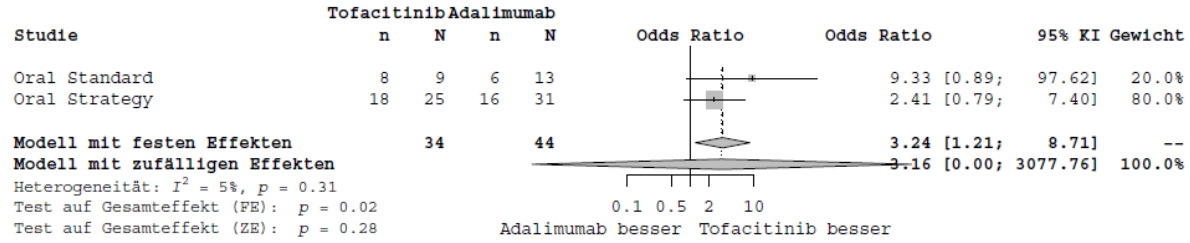


Abbildung 209: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

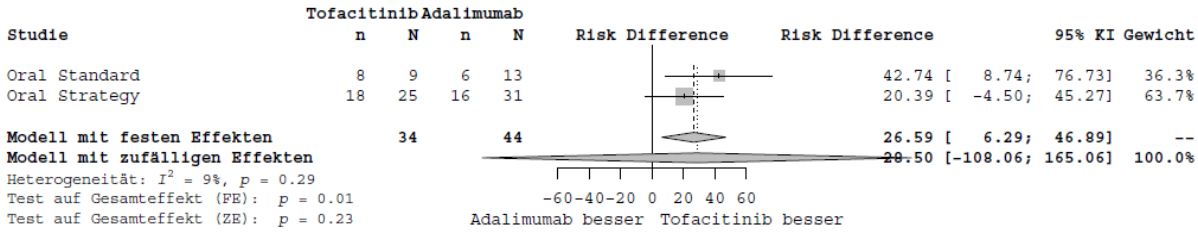


Abbildung 210: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

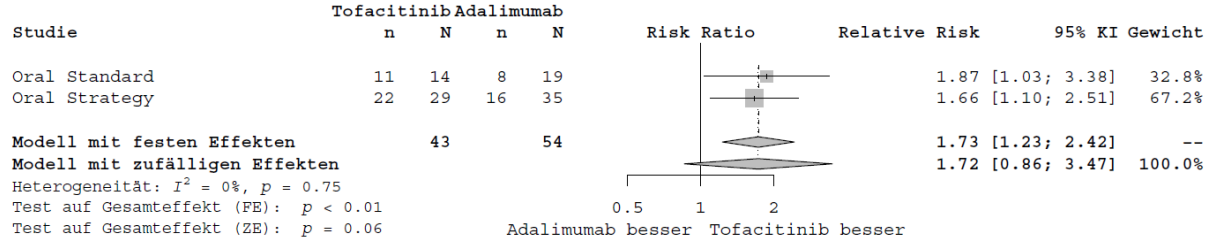


Abbildung 211: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

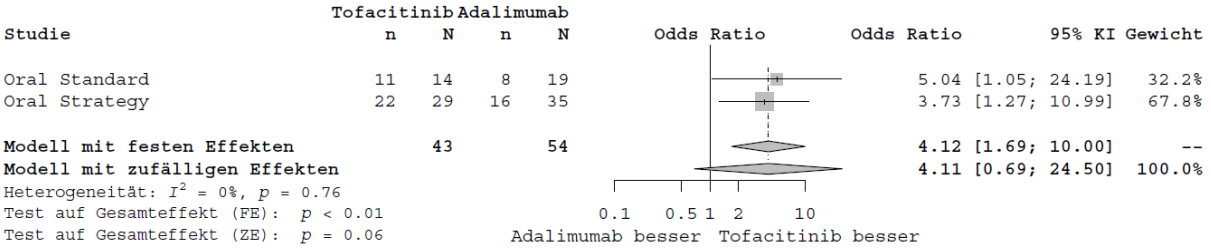


Abbildung 212: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

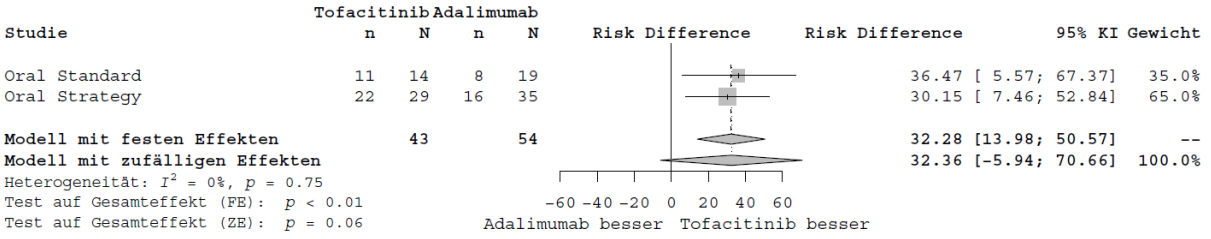


Abbildung 213: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-57: Ergebnisse für den Endpunkt „HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	5/19 (26,3)	2,17 [0,90–5,23], p = 0,084 3,73 [0,86–16,25], p = 0,079 30,83% [-1,79%–63,45%], p = 0,064
ORAL STRATEGY	17/29 (58,6)	14/35 (40,0)	1,47 [0,88–2,44], p = 0,140 2,12 [0,78–5,79], p = 0,140 18,62% [-5,56%–42,80%], p = 0,131
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,64 [1,06–2,55], p = 0,027 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	8/9 (88,9)	4/13 (30,8)	2,89 [1,24–6,74], p = 0,014 18,00 [1,65–196,31], p = 0,018 58,12% [25,70%–90,54%], p < 0,001
ORAL STRATEGY	17/25 (68,0)	14/31 (45,2)	1,51 [0,94–2,41], p = 0,089 2,58 [0,86–7,74], p = 0,091 22,84% [-2,48%–48,16%], p = 0,077
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,79 [1,19–2,70], p = 0,005 I^2 = 43 %
Sensitivitätsanalyse HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	11/14 (78,6)	6/19 (31,6)	2,49 [1,22–5,09], p = 0,013 7,94 [1,60–39,42], p = 0,011 46,99% [17,01%–76,97%], p = 0,002
ORAL STRATEGY	21/29 (72,4)	14/35 (40,0)	1,81 [1,14–2,88], p = 0,012 3,94 [1,37–11,35], p = 0,011 32,41% [9,43%–55,39%], p = 0,006
Meta-Analyse auf Basis des RR			2,00 [1,36–2,96], p = 0,000 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Auf Basis einer Verbesserung um ≥ 0,5 Punkte im HAQ-DI zeigte sich trotz höherer Responderraten unter Tofacitinib+MTX weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied im Funktionsstatus zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Sensitivitätsanalyse – keine Imputation ergab sich hingegen in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX (RR: p = 0,014; OR: p = 0,018; RD: p < 0,001). Die Signifikanzschwelle in der Studie ORAL STRATEGY wurde knapp verpasst. Auf Basis des LOCF konnte sowohl in der Studie ORAL STANDARD als auch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX beobachtet werden.

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

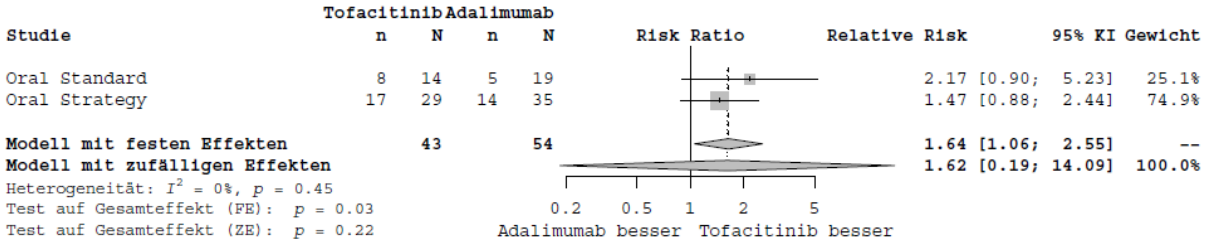


Abbildung 214: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

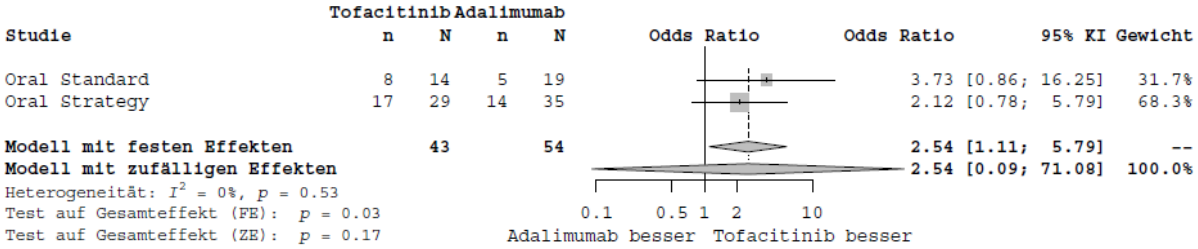


Abbildung 215: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

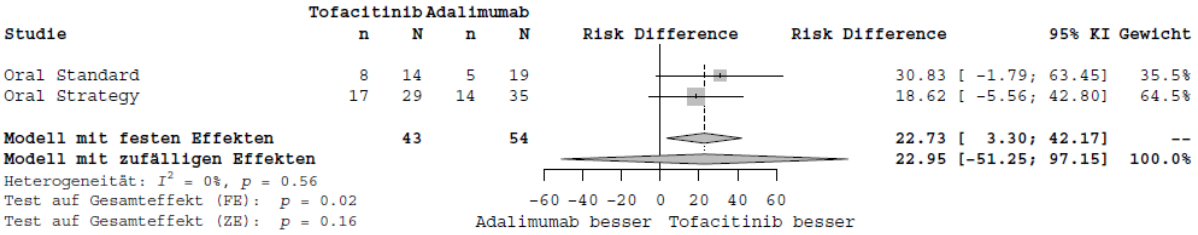


Abbildung 216: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Die höhere Responderrate unter Tofacitinib+MTX in den beiden Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY führte im Rahmen der Meta-Analyse zum HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) zu einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Tofacitinib+MTX (RR = 1,64 (95 %-KI [1,06–2,55]), p = 0,027). Die Meta-Analyse wies keine Heterogenität auf.

Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 217 bis Abbildung 222).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

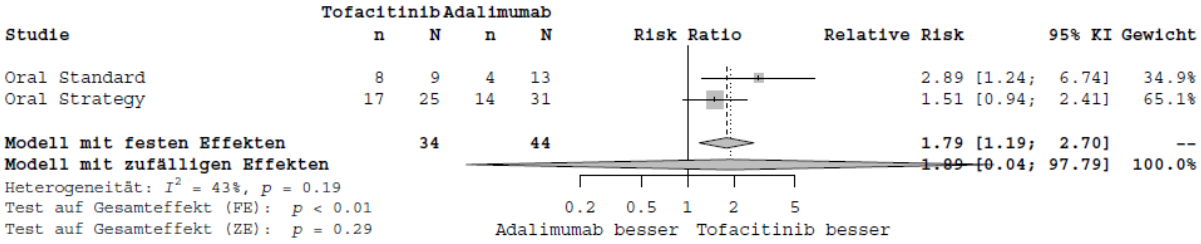


Abbildung 217: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

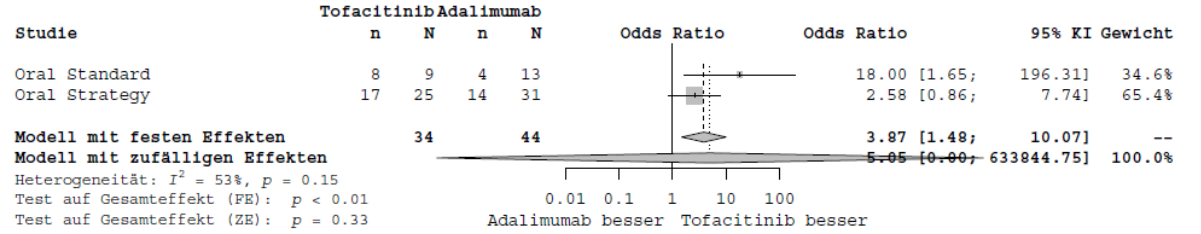


Abbildung 218: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

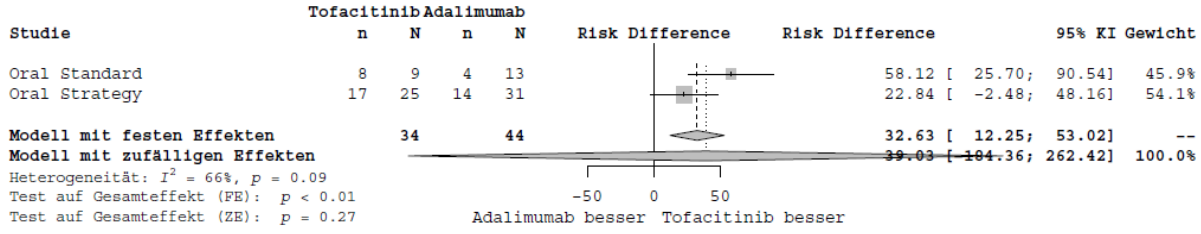


Abbildung 219: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

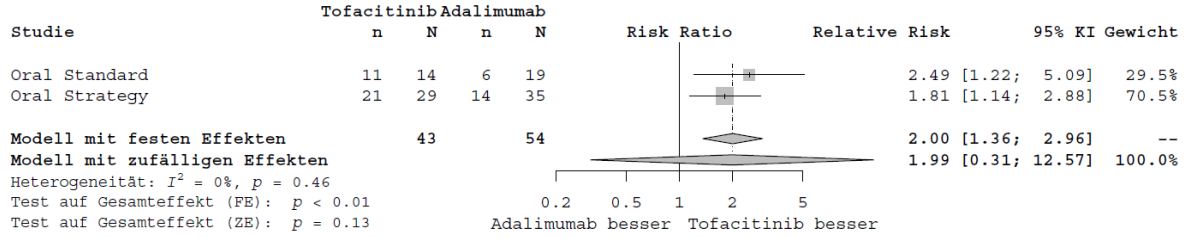


Abbildung 220: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

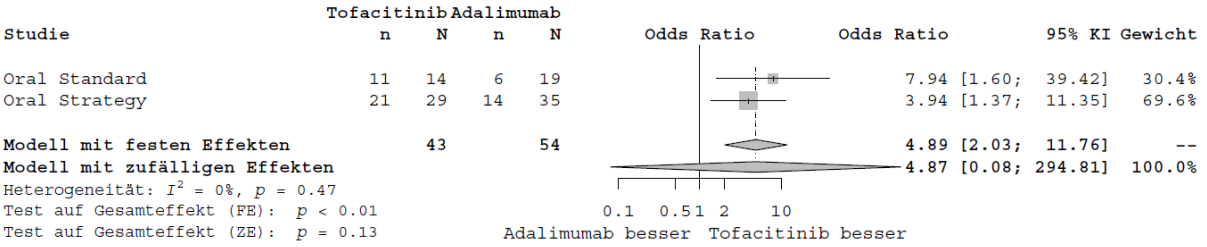


Abbildung 221: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

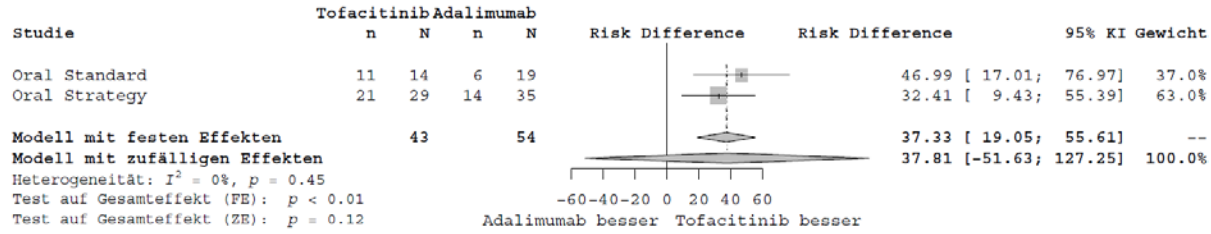


Abbildung 222: Forest-Plot zur Morbidität („HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

3.1.1.2.14 Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-58: Operationalisierung des Endpunkts „WLQ“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der WLQ (*Work Limitations Questionnaire*) ist ein Instrument zur Erfassung der durch Krankheit verursachten Einschränkungen im Arbeitsleben. Der WLQ besteht aus vier Einzeldimensionen und einem Indexscore zur Erfassung des allgemeinen Arbeitsverlusts: • Indexscore • Zeitmanagement • Körperliche Anforderungen • Mentale/Interpersonelle Anforderungen • Ergebnisorientierte Anforderungen Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu Baseline und zu Beginn von Monat 3, 6 und 12 ausgefüllt. Die einzelnen Dimensionen haben jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100, der Indexscore von 0 bis 28,6; je höher der Wert, desto höher die Beeinträchtigung der Arbeitsleistung. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt mit den Schwellenwerten von mindestens 5 (Indexscore) bzw. 13 (pro Dimension) Punkten Verbesserung. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert. Die Fragebögen des WLQ wurden nur von 30–40 % der Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung berufstätig waren. Daher sind die Patientenzahlen, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, deutlich niedriger als diejenigen des FAS Kollektivs. Der Anteil der fehlenden Werte ist für diese berufstätigen Patienten durch die niedrige Rücklaufquote nochmals deutlich reduziert. Die Ergebnisse für den WLQ sind daher als hoch verzerrt einzustufen und können daher nicht sinnvoll interpretiert werden.
ORAL STRATEGY	Der WLQ wurde in der Studie ORAL STRATEGY nicht erhoben und kann nachfolgend daher nicht dargestellt werden.

Tabelle 3-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch
ORAL STRATEGY	nicht erhoben					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene (ORAL STANDARD) wurde das Verzerrungpotenzial als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber (in diesem Fall der Patient) keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Der WLQ kann nur von Patienten ausgefüllt werden, die berufstätig sind. Insofern ist von vornherein eine geringere Anzahl von Patienten mit Daten zu diesem Endpunkt zu erwarten, als es dem ITT-Prinzip entsprechen würde. Alle randomisierten Patienten, für die mind. eine Erhebung nach Baseline vorliegt, gehen in die Auswertung des WLQ ein. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig.

Es ist schwer zu beurteilen, ob die Verteilung berufstätiger Studienpatienten auf die Studienarme zu einer Verzerrung beitragen könnte (bezüglich dieses Faktors wurde nicht stratifiziert randomisiert). Jedoch ist diese Unsicherheit im Zusammenhang mit der insgesamt niedrigen Anzahl von Daten dazu angetan, das Verzerrungspotenzial des WLQ auf Endpunktebene als hoch einzustufen. Auch der hohe Anteil von fehlenden Werten führt dazu, dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des WLQ nicht möglich ist.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich insgesamt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 3-60: Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ – Indexscore“ nach 12 Monaten – Responderanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	2/8 (25,0)	0/4 (0,0)	2,78 [0,16–47,20], p = 0,480 3,46 [0,13–90,68], p = 0,456 17,78% [-21,56%–57,12%], p = 0,376
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI) – keine Imputation			
ORAL STANDARD	2/4 (50,0)	0/2 (0,0)	3,00 [0,21–43,66], p = 0,421 5,00 [0,15–166,59], p = 0,368 33,33% [-27,49%–94,15%], p = 0,283
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI) – LOCF			
ORAL STANDARD	2/8 (25,0)	0/4 (0,0)	2,78 [0,16–47,20], p = 0,480 3,46 [0,13–90,68], p = 0,456 17,78% [-21,56%–57,12%], p = 0,376
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich des übergeordneten Indexscore des WLQ zeigten 50,0 % der Patienten eine Verbesserung um mindestens fünf Punkte unter Tofacitinib+MTX. Unter den Adalimumab+MTX-Patienten konnte kein Responder beobachtet werden. Der Unterschied in den Responderraten resultierte dennoch nicht in einem statistisch signifikanten Unterschied.

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalysen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 3-61: Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ – Dimensionen“ nach 12 Monaten – Responderanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	2/6 (33,3)	2/4 (50,0)	0,67 [0,15–2,98], p = 0,596 0,50 [0,04–6,68], p = 0,600 -16,67% [-78,50%–45,17%], p = 0,597
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	3/8 (37,5)	3/4 (75,0)	0,50 [0,17–1,44], p = 0,199 0,20 [0,01–2,91], p = 0,239 -37,50% [-91,59%–16,59%], p = 0,174
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	2/8 (25,0)	0/4 (0,0)	2,78 [0,16–47,20], p = 0,480 3,46 [0,13–90,68], p = 0,456 17,78% [-21,56%–57,12%], p = 0,376
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	1/7 (14,3)	1/3 (33,3)	0,43 [0,04–4,82], p = 0,492 0,33 [0,01–8,18], p = 0,501 -19,05% [-78,36%–40,26%], p = 0,529
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Während in den Dimensionen „Zeitmanagement (33,3 % vs. 50,0 %)“, „Körperliche Anforderungen (37,5 % vs. 75,0 %)“ und „Ergebnisorientierte Anforderungen (14,3 % vs. 33,3 %)“ mit jeweils einer Verbesserung um mindesten 13 Punkte die Responderrate unter Adalimumab+MTX höher war als unter Tofacitinib+MTX, zeigte sich für die Dimension „Mentale/Interpersonelle Anforderungen (25,0 % vs. 0,0 %)“ eine höhere Responderrate unter Tofacitinib+MTX. Keine der Dimensionen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 3-62: Ergebnisse für den Endpunkt „WLQ“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Morbidität							
WLQ – Indexscore nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	8 5	11,3±6,63 11,3±5,49	4 2	10,7±10,34 6,7±8,70	-2,9±2,96 -2,6±1,34	-0,70 [-8,80;7,41] p = 0,859	-0,11 [-2,03;1,81] p = 0,878
ORAL STRATEGY	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WLQ – Zeitmanagement							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	6 5	51,7±15,71 53,8±27,53	4 2	42,5±37,75 47,5±67,18	-13,8±46,61 10,0±21,21	-27,18 [-87,45;33,09] p = 0,350	-0,67 [-2,66;1,32] p = 0,405
ORAL STRATEGY	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
WLQ – Körperliche Anforderungen							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	8 5	47,2±20,52 51,7±29,55	4 2	21,9±9,24 16,7±5,89	-25,8±21,42 -18,8±14,73	6,12 [-32,82;45,06] p = 0,745	0,22 [-1,71;2,15] p = 0,767
ORAL STRATEGY	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	8 5	36,6±29,32 32,6±18,94	4 2	36,1±41,70 25,0±35,36	-5,6±12,21 5,6±7,86	-18,79 [-50,64;13,07] p = 0,232	-0,78 [-2,79;1,24] p = 0,345
ORAL STRATEGY	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	7 4	45,7±28,76 43,8±24,96	4 2	41,3±41,91 12,5±17,68	-7,5±8,66 -27,5±24,75	15,23 [-23,22;53,67] p = 0,406	0,55 [-1,42;2,52] p = 0,480
ORAL STRATEGY	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*), WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.

Die Auswertungen zur mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn zeigen sowohl im Indexscore als auch in den Einzeldimensionen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da der Endpunkt „WLQ“ nur in der Studie ORAL STANDARD erhoben wurde.

3.1.1.2.15 Endpunkt „WPAI“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-63: Operationalisierung des Endpunkts „WPAI“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der WPAI wurde in der Studie ORAL STANDARD nicht erhoben und kann nachfolgend daher nicht dargestellt werden.
ORAL STRATEGY	Der WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*) ist ein Instrument zur Messung des Effektes der Gesundheit sowie des Schweregrads der Symptome auf die Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit, die letzten sieben Tage betreffend. Insgesamt stehen zwei Versionen zur Verfügung, der WPAI – allgemeine Gesundheit (WPAI – general health) sowie der WPAI – spezifisches Gesunheitsproblem (WPAI – specific health problem). Letzterer kann auf die spezifische Erkrankung angepasst und modifiziert werden. Der WPAI untersucht das Ausmaß der Fehlzeiten (Absentismus), Präsentismus sowie die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, welche der generellen Gesundheit bzw. einem spezifischen Gesundheitsproblem, zugerechnet werden können. Insgesamt umfasst der WPAI sechs Fragen zu den Themen: • derzeitiger Beschäftigungsstatus • Anzahl an versäumten Stunden aufgrund gesundheitlicher Probleme • Anzahl an versäumten Stunden aufgrund von anderen Gründen • tatsächliche Arbeitsstunden • Grad, zu dem die Gesundheit die Produktivität während der Arbeit beeinflusst • Grad, zu dem die Gesundheit die regulären Aktivitäten beeinflusst. Die Antwortmöglichkeiten sind je Frage sehr individuell. So exisitieren die Antwortmöglichkeiten (ja/nein) zum Beschäftigungsstatus, die Anzahl der Stunden sowie eine Skala von 0–10 (Gesundheitsprobleme haben keinen Einfluss [0] bis Gesundheitsprobleme halten mich von der Arbeit bzw. den täglichen Aktivitäten ab [10]) um den Grad der Beeiflussung zu messen. Sofern die Patienten aktuell nicht berufstätig sind, beantworten diese lediglich die Frage zur Beeinflussung der gesundheitlichen Probleme auf die täglichen Aktivitäten. Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu Baseline und zu Beginn von Monat 3, 6, 9 und 12 ausgefüllt. Es wurde jeweils die mittlere Änderung zu Monat 12 inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘g berichtet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert. Die Fragebögen des WPAI wurden hinsichtlich der Fragen zur Berufstätigkeit nur von 30–40 % der Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung berufstätig waren. Daher sind die Patientenzahlen, die in die Analyse dieses Endpunkts eingehen, deutlich niedriger als diejenigen des FAS Kollektivs. Der Anteil der fehlenden Werte ist für diese berufstätigen Patienten durch die niedrige Rücklaufquote nochmals deutlich reduziert. Die Ergebnisse für den WPAI für berufstätige

	Patienten sind daher als hoch verzerrt einzustufen und können daher nicht sinnvoll interpretiert werden.

Tabelle 3-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WPAI“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	nicht erhoben					
ORAL STANDARD	niedrig	ja	unklar/ja	ja	ja	hoch/niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene (ORAL STRATEGY) wurde das Verzerrungpotenzial als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber (in diesem Fall der Patient) keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Der WPAI kann nur von Patienten ausgefüllt werden, die berufstätig sind. Insofern ist von vornherein eine geringere Anzahl von Patienten mit Daten zu diesem Endpunkt zu erwarten, als es dem ITT-Prinzip entsprechen würde. Alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt, gehen in die Auswertung des WPAI ein. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig.

Es ist schwer zu beurteilen, ob die Verteilung berufstätiger Studienpatienten auf die Studienarme zu einer Verzerrung beitragen könnte (bezüglich dieses Faktors wurde nicht stratifiziert randomisiert). Jedoch ist diese Unsicherheit im Zusammenhang mit der insgesamt niedrigen Anzahl von Daten dazu angetan, das Verzerrungspotenzial des WPAI auf Endpunktebene als hoch einzustufen. Auch der hohe Anteil von fehlenden Werten führt dazu, dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse des WPAI hinsichtlich dieser Fragen nicht möglich ist. Für die Fragen zur „Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme“ und „Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis“ wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und die Rücklaufquote war mit > 80 % ausreichend hoch, sodass das Verzerrungspotenzial für diese Fragen insgesamt als niedrig eingestuft werden kann.

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

Tabelle 3-65: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**	**Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
Morbidität							
WPAI – Prozentuale Arbeitszeit verpasst aufgrund gesundheitlicher Probleme							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	14 6	19,4±35,92 8,6±17,14	10 6	1,5±4,74 0,0±0,00	-5,2±14,77 -8,6±17,14	4,64 [-19,91;29,19] p = 0,706	0,18 [-0,87;1,23] p = 0,712
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 33	68,3±20,71 64,8±24,89	25 29	40,4±27,46 42,4±25,45	-27,2±25,90 -21,38±26,01	-6,41 [-19,77;6,96] p = 0,345	-0,24 [-0,79;0,30] p = 0,371
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	17 11	61,2±24,21 40,0±31,30	12 6	29,2±24,29 25,0±31,46	-30,0±25,23 -31,7±39,20	-1,83 [-31,06;27,39] p = 0,900	-0,06 [-1,07;0,95] p = 0,905
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme – Gesamtscore							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	14 6	63,8±28,30 61,1±21,17	10 6	35,1±23,70 25,0±31,46	-25,9±25,47 -36,1±34,42	8,01 [-21,64;37,66] p = 0,587	0,26 [-0,79;1,31 p = 0,601
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WPAI – Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 33	6,8±2,07 6,5±2,49	25 29	4,0±2,75 4,2±2,54	-2,7±2,59 -2,1±2,60	-0,64 [-1,98;0,70] p = 0,345	-0,24 [-0,79;0,30] p = 0,371
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von anderen Gründen							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	16 9	0,7±1,82 6,2±13,73	12 8	5,2±12,37 6,0±14,02	4,4±12,30 -1,0±22,40	-1,57 [-10,52;7,38] p = 0,726	-0,15 [-1,07;0,77] p = 0,734
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Arthritis							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	16 9	7,4±15,22 2,9±7,94	12 8	0,5±1,73 0,0±0,00	-1,8±5,56 -3,3±8,41	1,13 [-7,55;9,81] p = 0,796	0,11 [-0,81;1,03] p = 0,801
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar
WPAI – Beeinflussung der Produktivität durch die rheumatoide Arthritis							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	17 11	6,1±2,42 4,0±3,13	12 6	2,9±2,43 2,5±3,15	-3,0±2,52 -3,2±3,92	-0,18 [-3,11;2,74] p = 0,900	-0,06 [-1,07;0,95] p = 0,905
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Differenz** **Tofacitinib – Adalimumab** **[95%-KI]** **p-Wert**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Hedges'g** **Tofacitinib – Adalimumab** **[95%-KI]** **p-Wert**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**			
WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	18 11	23,1±19,04 20,1±19,36	12 9	33,8±16,63 32,3±24,14	2,8±18,11 8,7±14,57	-3,28 [-17,24;10,68] p = 0,640	-0,19 [-1,08;0,70] p = 0,655
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*), WPAI = *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*.

Die Auswertungen zur mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn zeigen sowohl im Indexscore als auch in den Einzeldimensionen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da der Endpunkt „WPAI“ nur in der Studie ORAL STRATEGY erhoben wurde.

3.1.1.2.16 Endpunkt „MOS Schlafscore“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-66: Operationalisierung des Endpunkts „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der MOS-Schlafscore ist ein Instrument zur Erfassung von Schlafproblemen. Der Score besteht aus sieben Subskalen und einem Summenscore, der die Schlafprobleme quantifiziert. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des Summenscores dargestellt. Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu Beginn jeden Visits ausgefüllt. Der MOS-Schlafscore hat einen Wertebereich von 0 bis 100; je höher der Wert, desto größer die Schlafprobleme. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Ein Patient gilt demnach als Responder, falls sein Score sich nach 12 Monaten Studiendauer um mindestens 6 Punkte verbessert hat. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der MOS-Schlafscore wurde in der Studie ORAL STRATEGY nicht erhoben und kann nachfolgend daher nicht dargestellt werden.

Tabelle 3-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	nicht erhoben					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene (ORAL STANDARD) wurde das Verzerrungpotenzial als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber (in diesem Fall der Patient) keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten des *Full Analysis Set* (FAS) berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für die Studie ORAL STANDARD als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „MOS Schlafscore“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-68: Ergebnisse für den Endpunkt „MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte)“ nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	7/19 (36,8)	0,97 [0,39–2,42], p = 0,947 0,95 [0,23–4,01], p = 0,947 -1,13% [-34,30%–32,05%], p = 0,947
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	5/8 (62,5)	6/13 (46,2)	1,35 [0,61–3,00], p = 0,455 1,94 [0,32–11,76], p = 0,469 16,35% [-26,78%–59,47%], p = 0,458
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar
Sensitivitätsanalyse MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	7/14 (50,0)	9/19 (47,4)	1,06 [0,52–2,14], p = 0,881 1,11 [0,28–4,42], p = 0,881 2,63% [-31,87%–37,13%], p = 0,881
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse auf Basis des RR			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In der Studie ORAL STANDARD zeigte sich nach 12 Monaten für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied in der Beurteilung des Schlafes (Verbesserung $\geq$ 6 Punkte) zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX, welches sich auf Basis der Sensitivitätsanalysen bestätigte.

Tabelle 3-69: Ergebnisse für den Endpunkt „MOS-Schlafscore“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges’g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
Morbidität							
MOS-Schlafscore nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	52,7±21,54 40,2±20,92	8 13	37,5±22,80 36,9±25,91	-10,8±8,50 -1,0±16,63	-6,71 [-18,99;5,57] p = 0,281	-0,44 [-1,35;0,48] p = 0,331
ORAL STRATEGY	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*).

Auch bei Betrachtung der mittleren Veränderung zwischen Monat 12 und Studienbeginn ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied auf Basis der Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen.

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

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da der Endpunkt „MOS-Schlafscore“ nur in der Studie ORAL STANDARD erhoben wurde.

3.1.1.2.17 Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-70: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der EQ-5D VAS wurde in der Studie ORAL STANDARD nicht erhoben.
ORAL STRATEGY	Der validierte *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D) Fragebogen ist ein sogenanntes *Patient Reported Outcome* (PRO)-Instrument zur krankheitsunabhängigen Beurteilung der Lebensqualität von Patienten, Er besteht aus fünf Domänen, deren Bewertung in einem Utility Score zusammengeführt werden können. • Mobilität • Selbstpflege • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerzen, körperliche Beschwerden • Angst, Niedergeschlagenheit Die Fragebögen wurden von den Patienten zu Baseline, Monat 3, 6, 9 und 12 ausgefüllt. Die Bewertung erfolgt dabei über eine 100 Punkte umfassende visuelle Analogskala (VAS). Es wurde die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

Tabelle 3-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	nicht erhoben					
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ORAL STRATEGY jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-72: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**	**Mittlere Änderung über 12 Monate**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**	**Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EQ-5D VAS nach 12 Monaten							
ORAL STANDARD	nicht erhoben		nicht erhoben		nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	49,5±22,12 40,9±28,26	25 31	71,9±16,59 73,6±18,19	20,9±24,73 30,7±29,71	-4,12 [-14,18;5,94] p = 0,419	-0,20 [-0,74;0,33] p = 0,447
Meta-Analyse						nicht anwendbar	nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (S*tandard Deviation*).

Bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Monat 12 im Vergleich zu Studienbeginn zeigte sich innerhalb der Studie ORAL STRATEGY für die visuelle Analogskala des EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mittelwertdifferenz zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumumab+MTX.

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

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da der Endpunkt „EQ-5D VAS“ nur in der Studie ORAL STRATEGY erhoben wurde.

3.1.1.3 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT

3.1.1.3.1 Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – RCT

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

Tabelle 3-73: Operationalisierung des Endpunkts „SF-36“ nach 12 Monaten

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Der SF-36 ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Items aus insgesamt acht verschiedenen Domänen, die auch als körperlicher und psychischer Komponentenscore zusammengefasst werden können: <u>Domänen</u> • Vitalität • Körperliche Funktion • Körperliche Schmerzen • Allgemeine Gesundheit • Körperliche Rollenfunktion • Emotionale Rollenfunktion • Psychisches Wohlbefinden • Soziale Funktion <u>Komponentenscores</u> • Körperlicher Komponentenscore • Psychischer Komponentenscore Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu Beginn jeder Visite ausgefüllt. Die einzelnen Domänen und Komponentenscores haben jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100; je höher der Wert, desto besser die Lebensqualität. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt mit dem Schwellenwert ≥ 5 Punkte für die Komponentenscores sowie die Domänen. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
ORAL STRATEGY	Der SF-36 ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Items aus insgesamt acht verschiedenen Domänen, die auch als körperlicher und psychischer Komponentenscore zusammengefasst werden können: <u>Domänen</u> • Vitalität • Körperliche Funktion

Studie	Operationalisierung
	• Körperliche Schmerzen • Allgemeine Gesundheit • Körperliche Rollenfunktion • Emotionale Rollenfunktion • Psychisches Wohlbefinden • Soziale Funktion <u>Komponentenscores</u> • Körperlicher Komponentenscore • Psychischer Komponentenscore Die Fragebögen wurden von den Patienten jeweils zu jeder Visite ausgefüllt. Die einzelnen Domänen und Komponentenscores haben jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100; je höher der Wert, desto besser die Lebensqualität. Es werden jeweils Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt mit dem Schwellenwert ≥ 5 Punkte für die Komponentenscores sowie die Domänen. Fehlende Werte werden gemäß der sog. *Nonresponder Imputation* (NRI) ausgewertet, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als Nonresponder gezählt werden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Des Weiteren wird die mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet. Hierfür wurden Modelle für wiederholte Messwerte mit gemischten Effekten gerechnet (feste Effekte: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Region, Baseline-Wert; zufälliger Effekt: Patient). Fehlende Werte werden hierbei nicht ersetzt. Alle Effektschätzer werden inklusive ihres 95%-Konfidenzintervalls und p-Werts angegeben. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

Tabelle 3-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Komponentenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	9/19 (47,4)	1,21 [0,63–2,32], p = 0,575 1,48 [0,37–5,95], p = 0,579 9,77% [-24,52%–44,07%], p = 0,576
ORAL STRATEGY	13/29 (44,8)	21/35 (60,0)	0,75 [0,46–1,21], p = 0,240 0,54 [0,20–1,47], p = 0,228 -15,17% [-39,48%–9,14%], p = 0,221
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,88 [0,60–1,30], p = 0,514 I^2 = 24 %
Sensitivitätsanalyse Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	8/9 (88,9)	7/13 (53,8)	1,65 [0,95–2,87], p = 0,076 6,86 [0,66–71,72], p = 0,108 35,04% [1,04%–69,04%], p = 0,043
ORAL STRATEGY	13/25 (52,0)	21/31 (67,7)	0,77 [0,49–1,20], p = 0,247 0,52 [0,17–1,53], p = 0,233 -15,74% [-41,32%–9,84%], p = 0,228
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,97 [0,69–1,38], p = 0,883 I^2 = 78 %
Sensitivitätsanalyse Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	11/14 (78,6)	10/19 (52,6)	1,49 [0,90–2,48], p = 0,121 3,30 [0,69–15,74], p = 0,134 25,94% [-5,14%–57,02%], p = 0,102
ORAL STRATEGY	15/29 (51,7)	21/34 (61,8)	0,84 [0,54–1,30], p = 0,429 0,66 [0,24–1,81], p = 0,423 -10,04% [-34,49%–14,41%], p = 0,421
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,04 [0,74–1,45], p = 0,828 I^2 = 65 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich des körperlichen Komponentenscores zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Mit Ausnahme der Risikodifferenz in der Studie ORAL STANDARD (keine Imputation) stützten die durchgeführten Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der Primäranalyse. Für die Risikodifferenz ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX (p = 0,043).

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

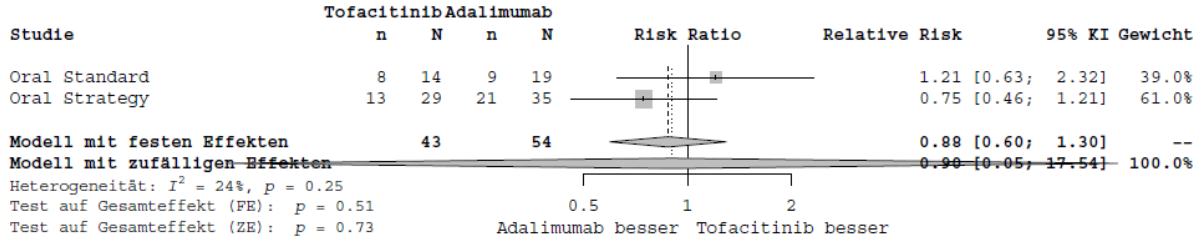


Abbildung 223: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

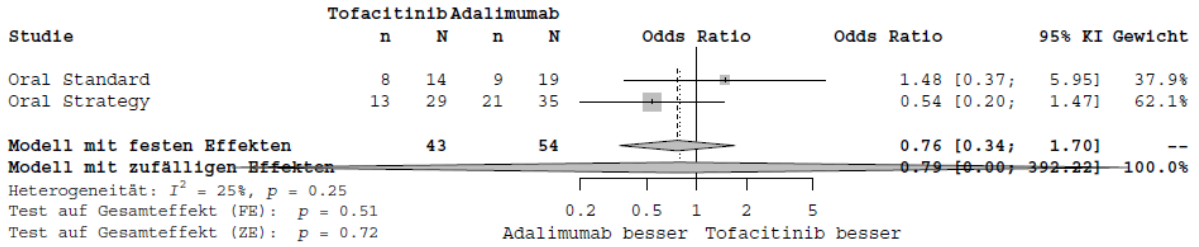


Abbildung 224: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

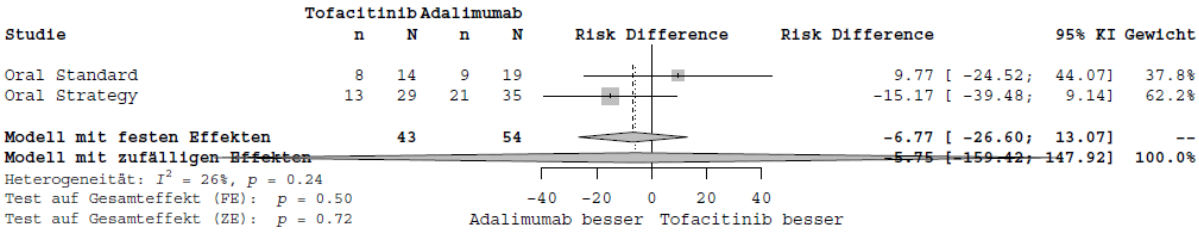


Abbildung 225: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum SF-36 „Körperlicher Komponentenscore“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 226 bis Abbildung 231).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

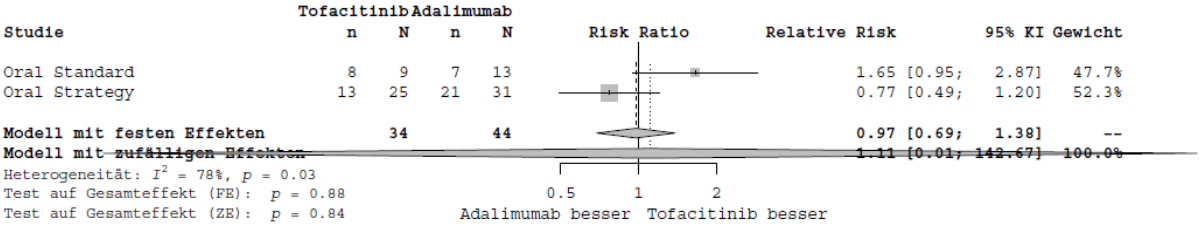


Abbildung 226: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

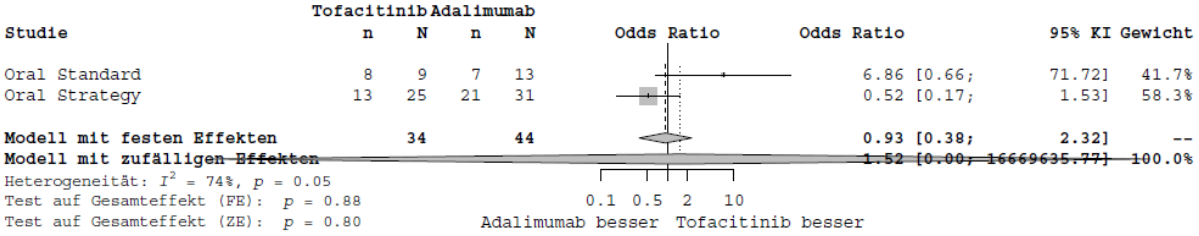


Abbildung 227: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

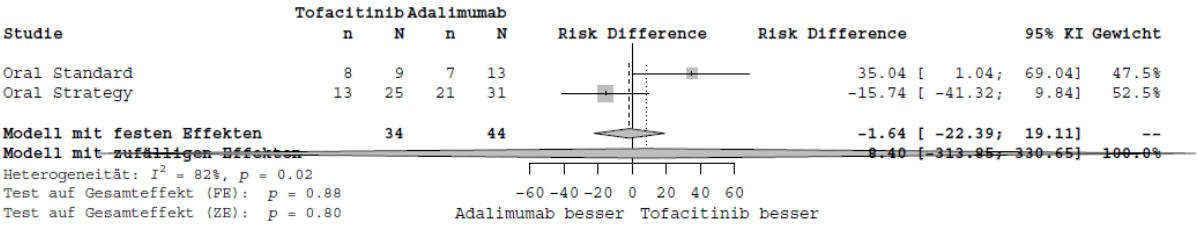


Abbildung 228: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

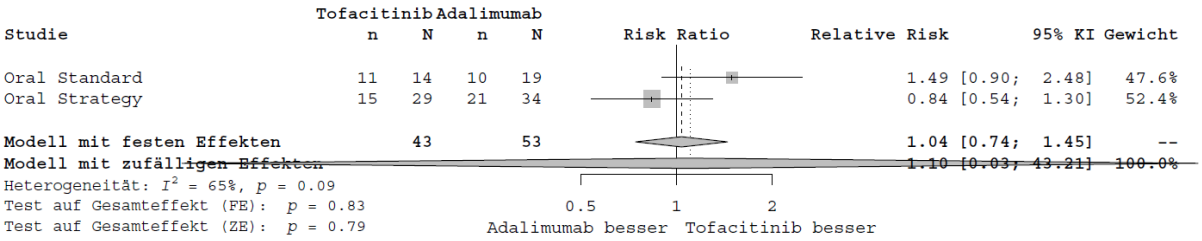


Abbildung 229: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

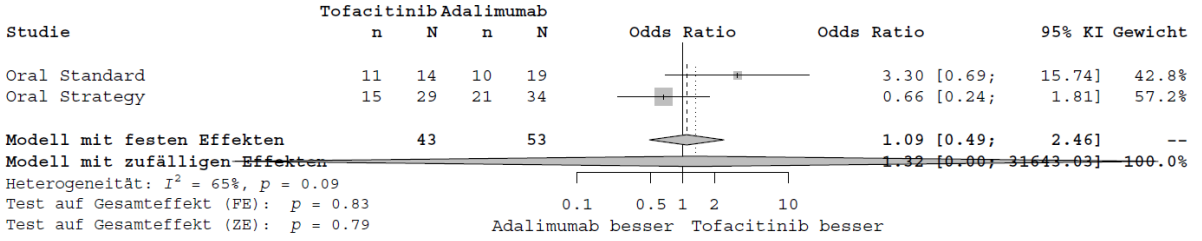


Abbildung 230: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

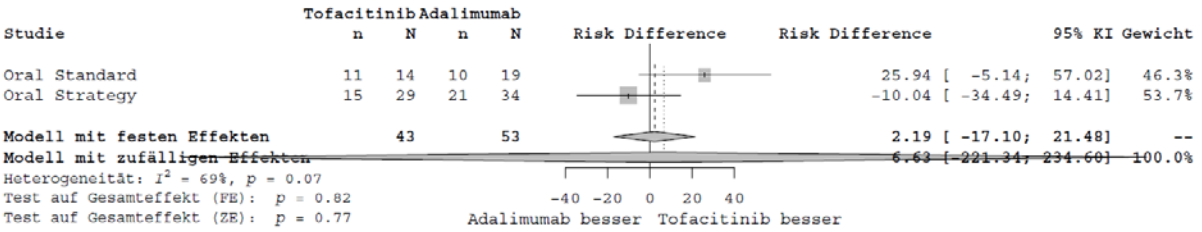


Abbildung 231: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Komponentenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	5/19 (26,3)	1,63 [0,62–4,28], p = 0,322 2,10 [0,48–9,14], p = 0,323 16,54% [-16,08%–49,16%], p = 0,320
ORAL STRATEGY	13/29 (44,8)	14/35 (40,0)	1,12 [0,63–1,99], p = 0,696 1,22 [0,45–3,30], p = 0,697 4,83% [-19,48%–29,14%], p = 0,697
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,25 [0,76–2,04], p = 0,377 I^2 = 0%
Sensitivitätsanalyse Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – keine Imputation			
ORAL STANDARD	6/9 (66,7)	5/13 (38,5)	1,73 [0,76–3,97], p = 0,193 3,20 [0,54–18,98], p = 0,200 28,21% [-12,39%–68,80%], p = 0,173
ORAL STRATEGY	13/25 (52,0)	14/31 (45,2)	1,15 [0,67–1,98], p = 0,609 1,32 [0,46–3,78], p = 0,611 6,84% [-19,44%–33,12%], p = 0,610
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,29 [0,82–2,03], p = 0,261 I^2 = 0 %
Sensitivitätsanalyse Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten – LOCF			
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	5/19 (26,3)	2,17 [0,90–5,23], p = 0,084 3,73 [0,86–16,25], p = 0,079 30,83% [-1,79%–63,45%], p = 0,064
ORAL STRATEGY	15/29 (51,7)	15/34 (44,1)	1,17 [0,70–1,97], p = 0,546 1,36 [0,50–3,67], p = 0,547 7,61% [-17,08%–32,29%], p = 0,546
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,41 [0,90–2,19], p = 0,130 I^2 = 29 %

Studie	Tofacitinib +MTX	Adalimumab +MTX	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)
	Anzahl Responder/N (%)	Anzahl Responder/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I² = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

Hinsichtlich des psychischen Komponentenscores zeigte sich eine höhere Responderrate unter Tofacitinib+MTX (42,9 % vs. 26,3 %) in der Studie ORAL STANDARD und in der Studie ORAL STRATEGY (44,8 % vs. 40,0 %). Das Ergebnis beider Studien war nicht statistisch signifikant.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen stützten das Ergebnis der Primäranalyse.

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

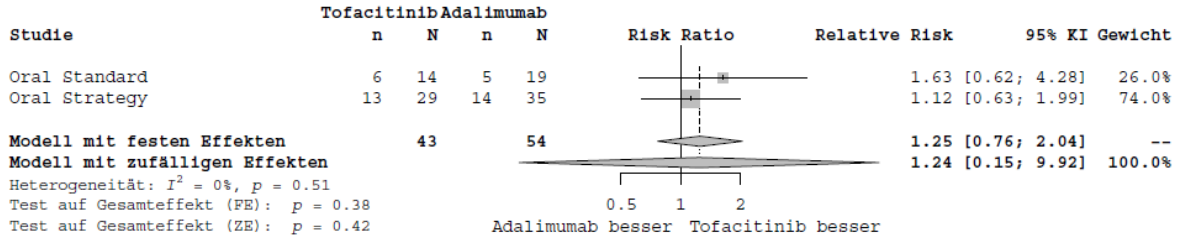


Abbildung 232: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

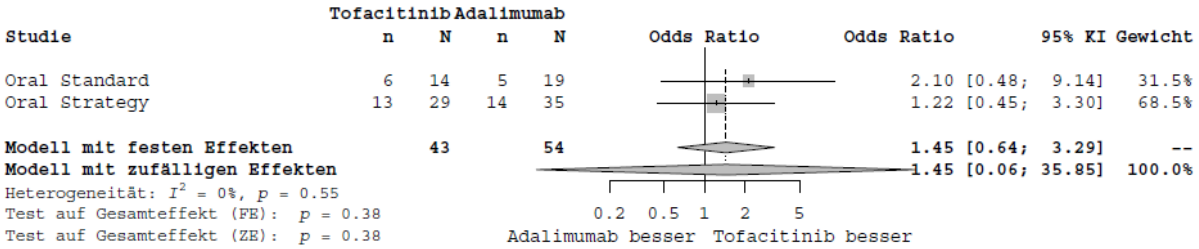


Abbildung 233: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

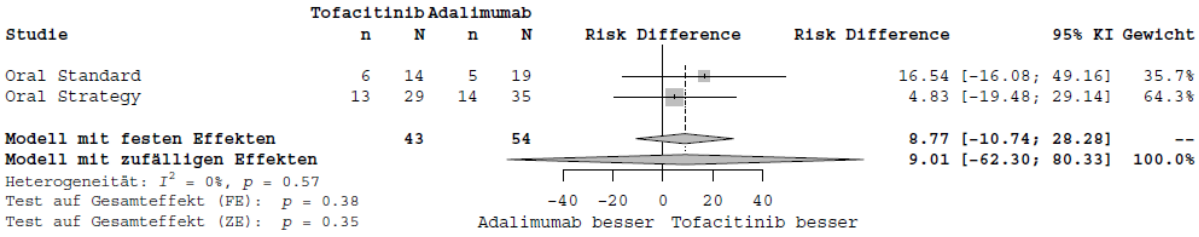


Abbildung 234: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum SF-36 „Psychischer Komponentenscore“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Abbildung 235 bis Abbildung 240).

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

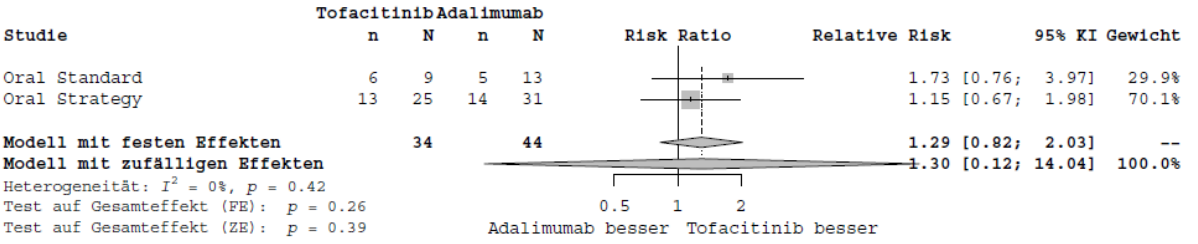


Abbildung 235: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

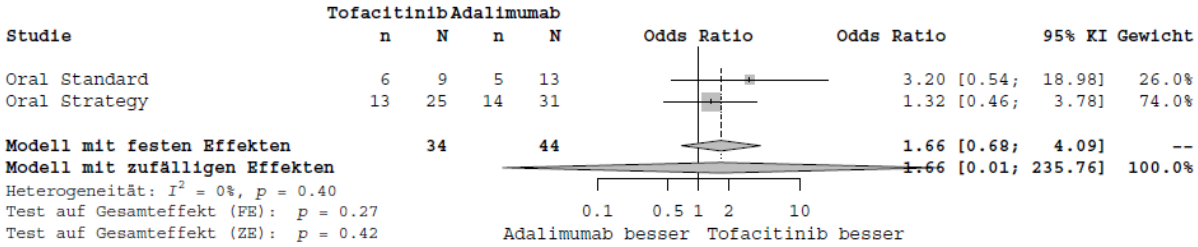


Abbildung 236: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

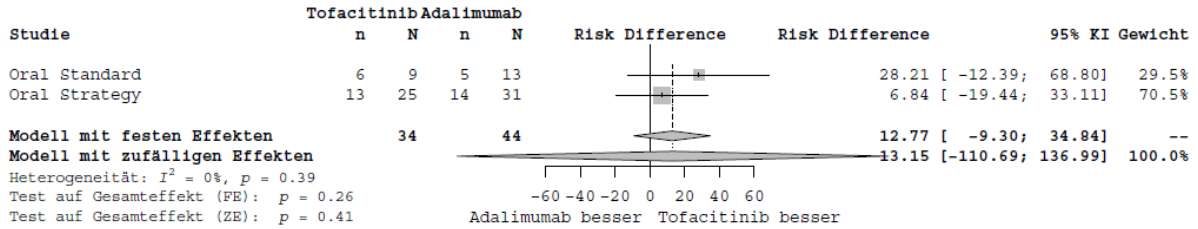


Abbildung 237: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – keine Imputation)

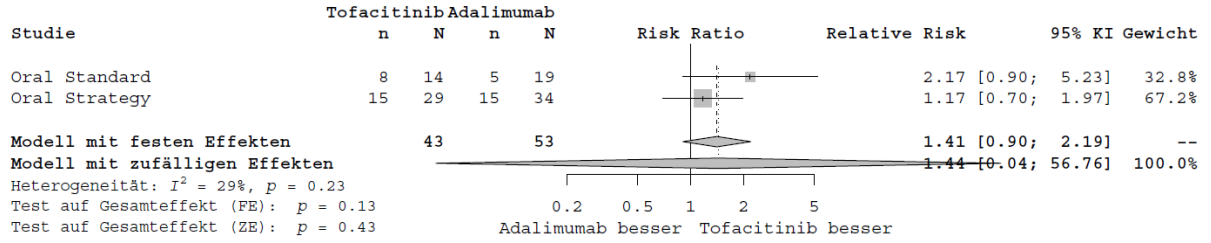


Abbildung 238: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

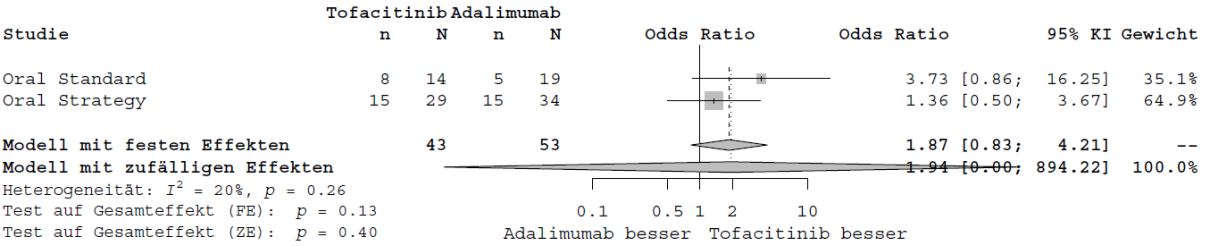


Abbildung 239: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

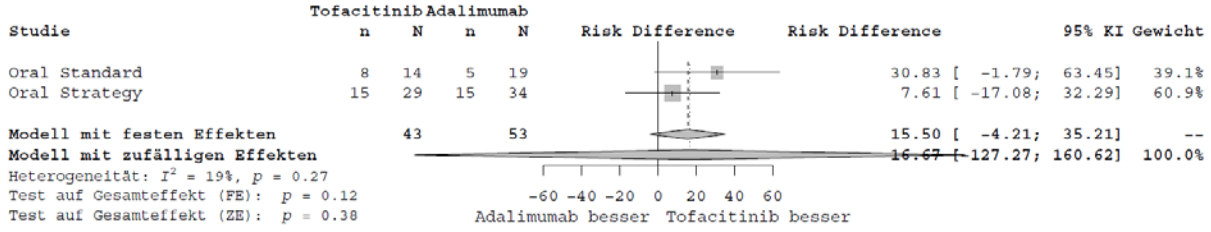


Abbildung 240: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (Sensitivitätsanalyse – LOCF)

Tabelle 3-77: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – Responderanalysen der Einzeldimensionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	6/19 (31,6)	1,36 [0,55–3,33], p = 0,504 1,62 [0,39–6,82], p = 0,507 11,28% [-22,02%–44,58%], p = 0,507
ORAL STRATEGY	13/29 (44,8)	17/35 (48,6)	0,92 [0,54–1,57], p = 0,766 0,86 [0,32–2,31], p = 0,765 -3,74% [-28,28%–20,79%], p = 0,765
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,03 [0,65–1,62], p = 0,896 I^2 = 0 %
Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	7/19 (36,8)	1,16 [0,50–2,71], p = 0,725 1,29 [0,31–5,27], p = 0,727 6,02% [-27,79%–39,82%], p = 0,727
ORAL STRATEGY	11/29 (37,9)	14/35 (40,0)	0,95 [0,51–1,76], p = 0,866 0,92 [0,33–2,52], p = 0,866 -2,07% [-26,05%–21,92%], p = 0,866
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,02 [0,62–1,67], p = 0,948 I^2 = 0 %
Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	8/19 (42,1)	0,85 [0,35–2,04], p = 0,713 0,76 [0,18–3,17], p = 0,711 -6,39% [-39,90%–27,12%], p = 0,709
ORAL STRATEGY	16/29 (55,2)	23/35 (65,7)	0,84 [0,56–1,26], p = 0,399 0,64 [0,23–1,77], p = 0,391 -10,54% [-34,52%–13,44%], p = 0,389
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,84 [0,58–1,22], p = 0,368 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib +MTX Anzahl Responder/N (%)	Adalimumab +MTX Anzahl Responder/N (%)	Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab) RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	7/14 (50,0)	8/19 (42,1)	1,19 [0,56–2,50], p = 0,650 1,38 [0,34–5,51], p = 0,653 7,89% [-26,44%–42,23%], p = 0,652
ORAL STRATEGY	12/29 (41,4)	13/35 (37,1)	1,11 [0,60–2,05], p = 0,729 1,19 [0,44–3,27], p = 0,730 4,24% [-19,80%–28,27%], p = 0,730
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,14 [0,71–1,83], p = 0,585 I^2 = 0 %
Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	8/19 (42,1)	0,85 [0,35–2,04], p = 0,713 0,76 [0,18–3,17], p = 0,711 -6,39% [-39,90%–27,12%], p = 0,709
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	16/35 (45,7)	1,06 [0,63–1,78], p = 0,838 1,11 [0,41–2,97], p = 0,838 2,56% [-22,00%–27,12%], p = 0,838
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,99 [0,63–1,55], p = 0,964 I^2 = 0 %
Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	7/19 (36,8)	1,16 [0,50–2,71], p = 0,725 1,29 [0,31–5,27], p = 0,727 6,02% [-27,79%–39,82%], p = 0,727
ORAL STRATEGY	11/29 (37,9)	11/35 (31,4)	1,21 [0,61–2,37], p = 0,585 1,33 [0,47–3,75], p = 0,586 6,50% [-16,92%–29,92%], p = 0,586
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,19 [0,70–2,02], p = 0,517 I^2 = 0 %

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	7/19 (36,8)	0,97 [0,39–2,42], p = 0,947 0,95 [0,23–4,01], p = 0,947 -1,13% [-34,30%–32,05%], p = 0,947
ORAL STRATEGY	12/29 (41,4)	16/35 (45,7)	0,91 [0,52–1,59], p = 0,729 0,84 [0,31–2,27], p = 0,728 -4,33% [-28,70%–20,03%], p = 0,727
Meta-Analyse auf Basis des RR			0,92 [0,57–1,49], p = 0,747 I^2 = 0 %
Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	5/19 (26,3)	2,17 [0,90–5,23], p = 0,084 3,73 [0,86–16,25], p = 0,079 30,83% [-1,79%–63,45%], p = 0,064
ORAL STRATEGY	17/29 (58,6)	19/35 (54,3)	1,08 [0,70–1,66], p = 0,727 1,19 [0,44–3,22], p = 0,728 4,33% [-20,03%–28,70%], p = 0,727
Meta-Analyse auf Basis des RR			1,30 [0,88–1,91], p = 0,190 I^2 = 50 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, LOCF = *Last Observation Carried Forward*, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, NRI = *Nonresponder imputation*, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

Fehlende Werte basieren auf der Auswertung gemäß der sogenannten *Nonresponder Imputation (NRI)*, bei welcher für Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 12 LOCF angewandt wird und Studienabbrecher generell als *Nonresponder* gezählt werden.

In den Einzeldimensionen „Vitalität, Körperliche Funktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden und Soziale Funktion“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

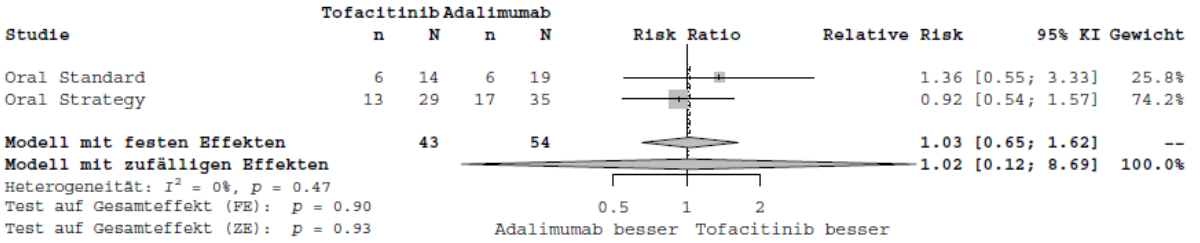


Abbildung 241: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

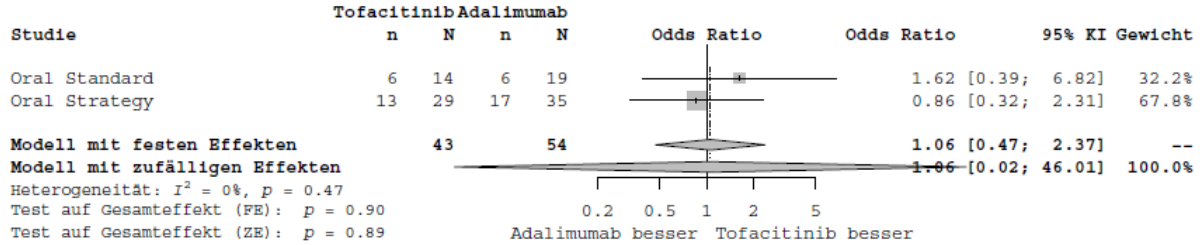


Abbildung 242: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

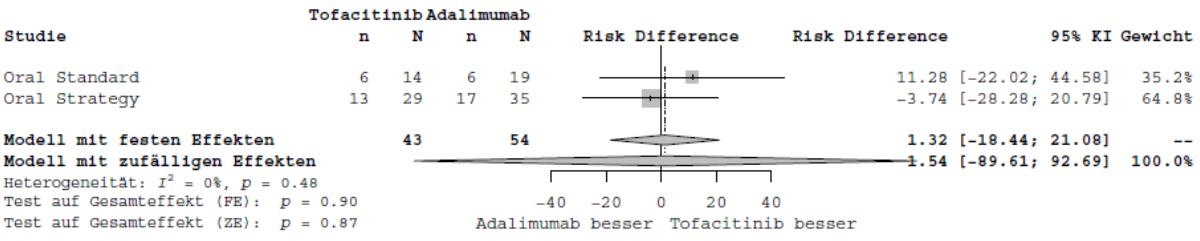


Abbildung 243: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

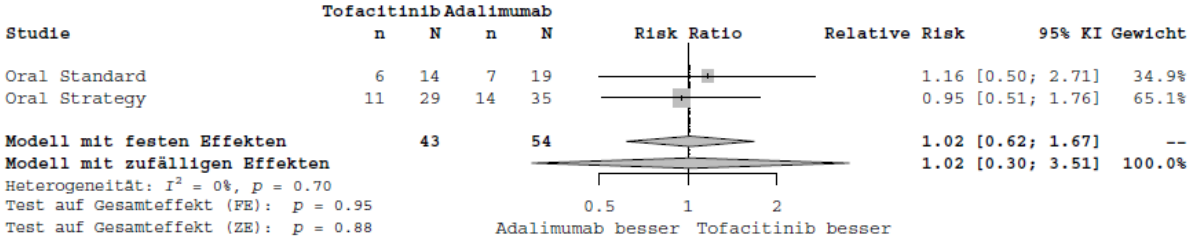


Abbildung 244: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

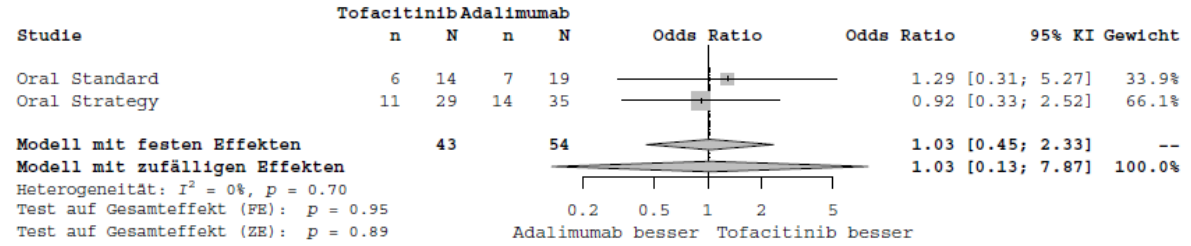


Abbildung 245: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

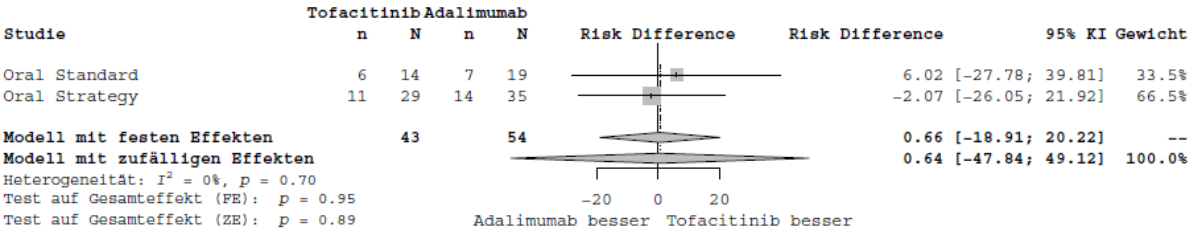


Abbildung 246: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

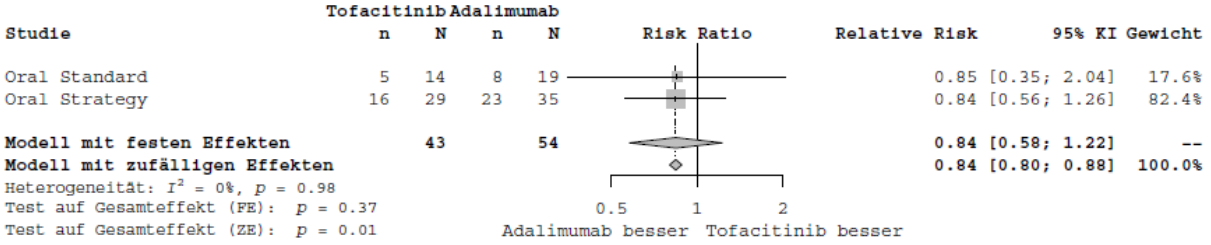


Abbildung 247: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

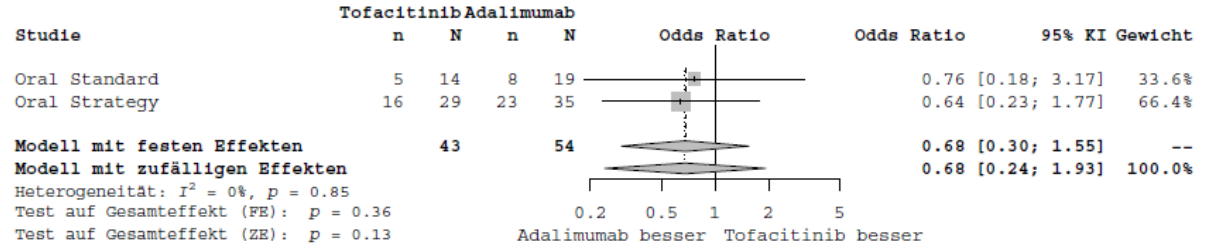


Abbildung 248: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

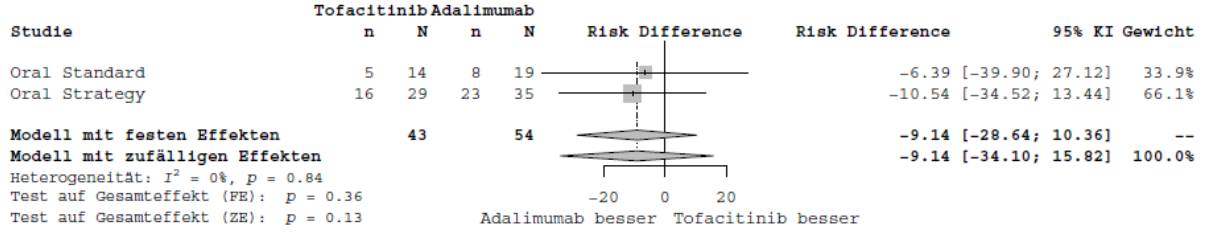


Abbildung 249: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

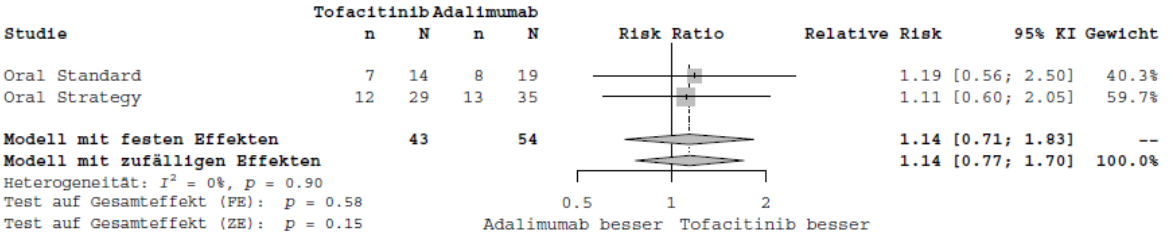


Abbildung 250: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

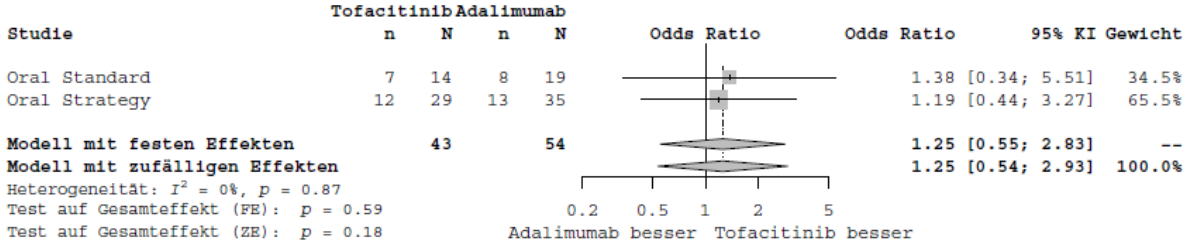


Abbildung 251: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

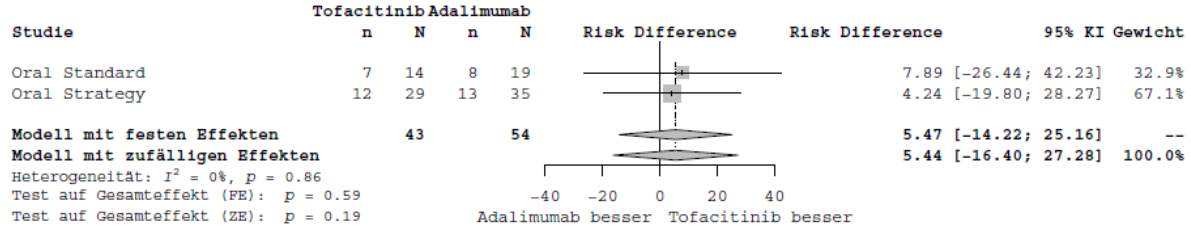


Abbildung 252: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

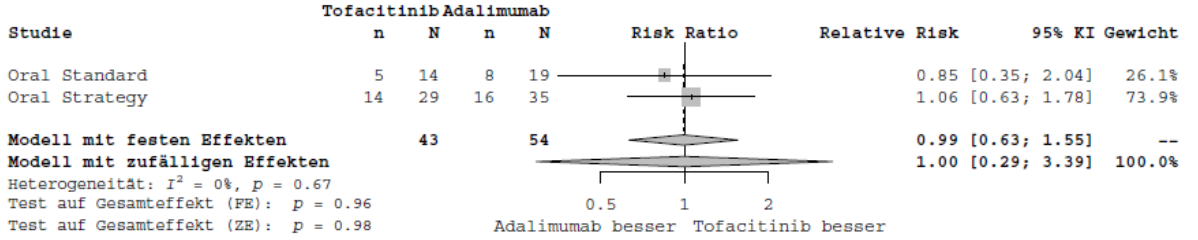


Abbildung 253: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

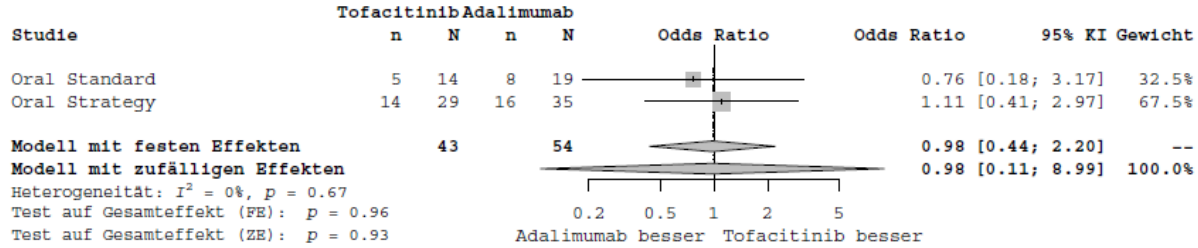


Abbildung 254: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

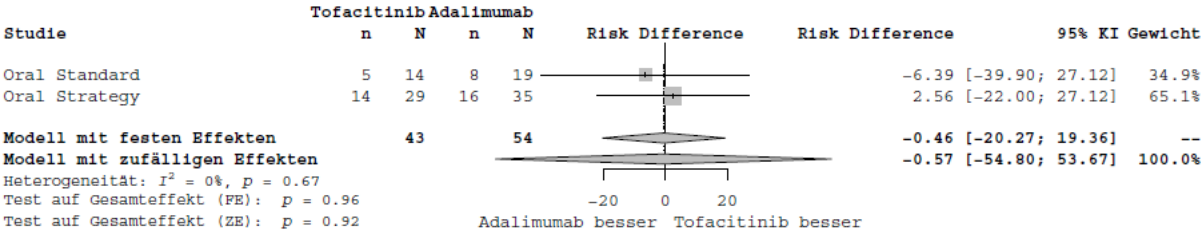


Abbildung 255: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

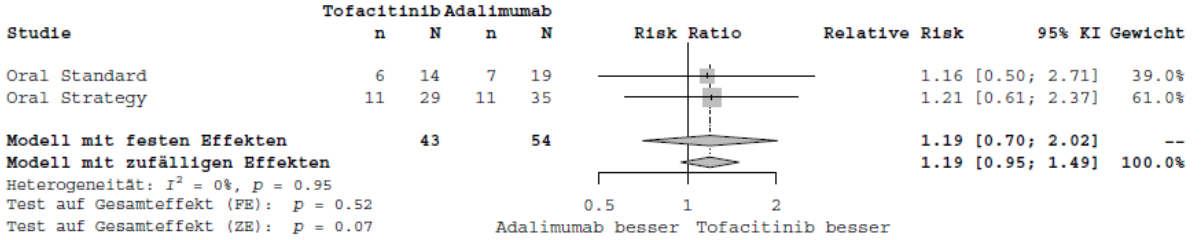


Abbildung 256: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

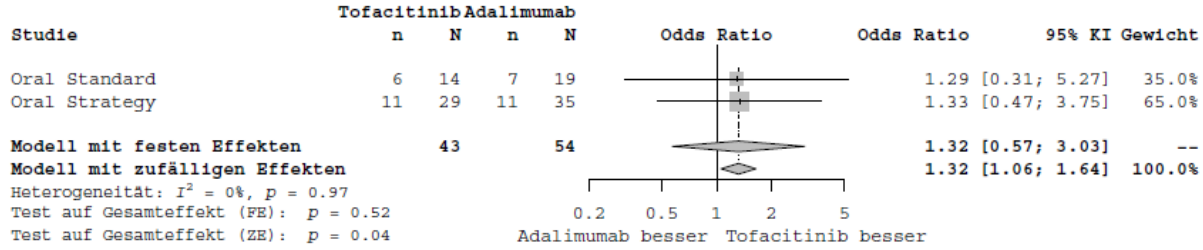


Abbildung 257: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

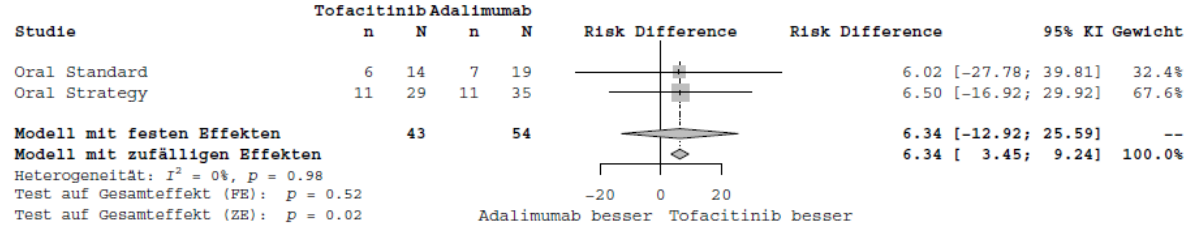


Abbildung 258: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“ für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

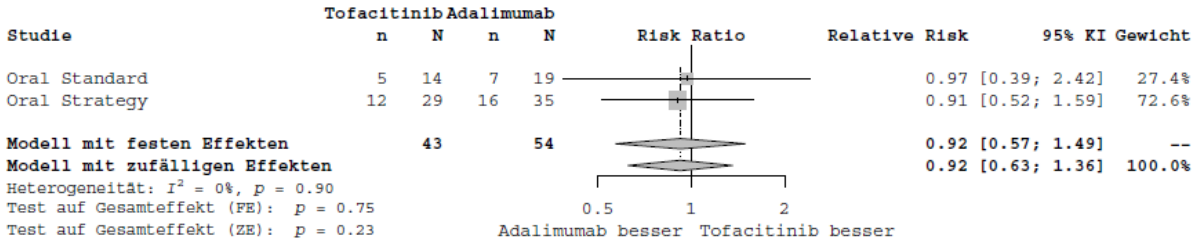


Abbildung 259: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

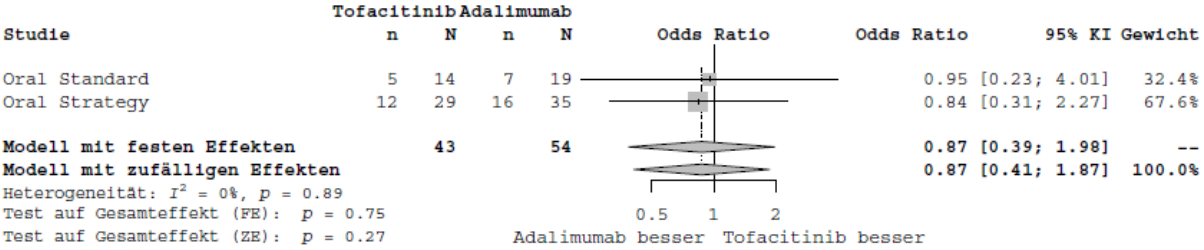


Abbildung 260: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

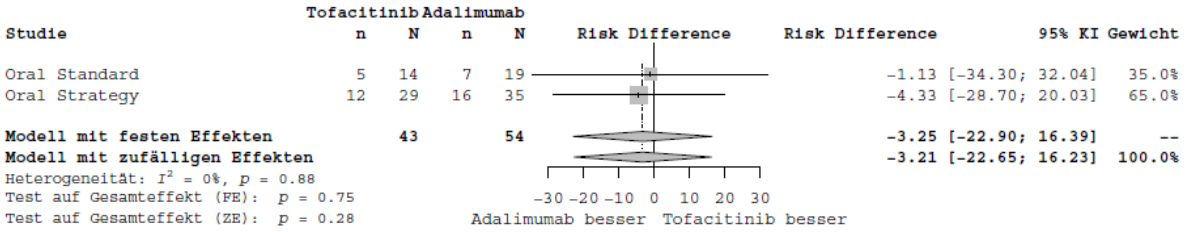


Abbildung 261: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

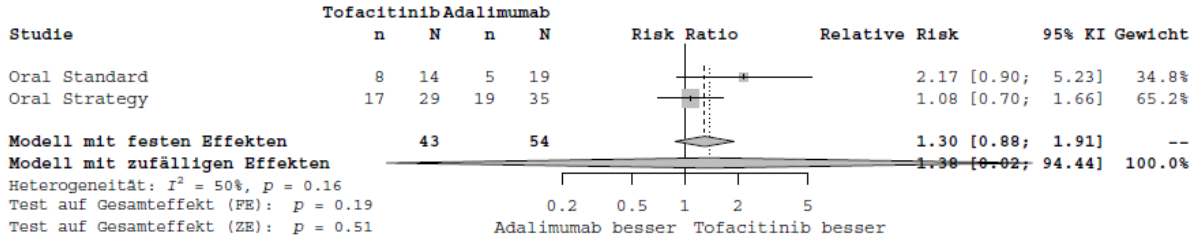


Abbildung 262: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (NRI)

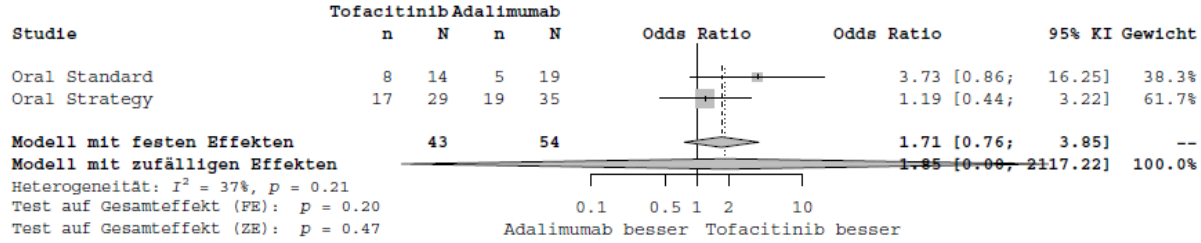


Abbildung 263: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (NRI)

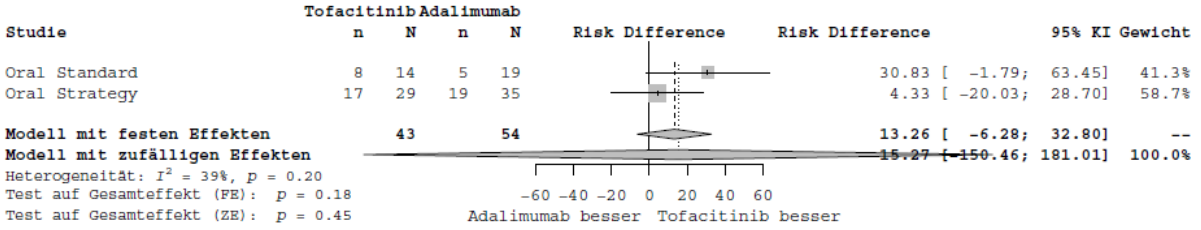


Abbildung 264: Forest-Plot zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte)“)“für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (NRI)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zu den einzelnen Dimensionen „Vitalität, Körperliche Funktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Pschisches Wohlbefinden und Soziale Funktion“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 3-78: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ nach 12 Monaten – mittlere Veränderungen gegenüber Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse:**	
	Baseline		**Monat 12**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Differenz** **Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 12 Monate** **Hedges'g** **Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert**
	N	**Mittelwert + SD**	**N**	**Mittelwert + SD**	**Mittelwert ± SD**		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	30,3±6,96 33,7±8,38	9 13	40,7±8,45 42,0±8,27	10,0±7,55 5,3±6,06	1,78 [-4,00;7,55] p = 0,543	0,23 [-0,64;1,10] p = 0,586
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	29,9±6,28 29,1±6,71	25 31	37,2±10,02 37,2±9,15	6,6±9,03 8,0±6,71	-0,72 [-4,85;3,41] p = 0,731	-0,09 [-0,62;0,45] p = 0,746
Meta-Analyse						0,11 [-3,39;3,62] p = 0,949 I^2 = 0 %	0,00 [-0,45;0,45] p = 0,995 I^2 = 0 %

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
SF-36 – Psychischer Komponentenscore							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	36,6±14,54 41,2±10,86	9 13	46,7±15,89 45,3±12,74	7,3±8,49 4,4±10,87	4,56 [-3,22;12,35] p = 0,247	0,44 [-0,44;1,32] p = 0,314
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	39,3±11,51 42,5±11,76	25 31	44,8±9,84 46,9±12,53	5,9±8,07 3,0±10,42	1,35 [-3,43;6,13] p = 0,577	0,14 [-0,39;0,67] p = 0,594
Meta-Analyse						2,19 [-2,03;6,41] p = 0,309 I^2 = 0 %	0,22 [-0,23;0,67] p = 0,333 I^2 = 0 %
SF-36 – Vitalität							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	36,8±9,76 40,3±9,09	9 13	44,3±9,48 46,0±9,93	5,7±5,28 4,8±9,19	2,39 [-4,68;9,45] p = 0,504	0,25 [-0,62;1,13] p = 0,554
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	38,2±9,21 40,8±8,85	25 31	44,5±9,93 47,7±10,16	6,7±8,39 6,5±8,82	-0,76 [5,24;3,72] p = 0,739	-0,08 [-0,62;0,45] p = 0,750
Meta-Analyse						0,11 [-3,80;4,02] p = 0,956 I^2 = 0 %	0,01 [-0,44;0,46] p = 0,971 I^2 = 0 %

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
SF-36 – Körperliche Funktion							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	29,6±10,91 32,6±8,76	9 13	41,2±10,62 42,0±7,99	11,1±15,72 6,6±5,29	1,61 [-5,18;8,40] p = 0,639	0,17 [-0,70;1,05] p = 0,680
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	28,9±6,10 29,6±8,98	25 31	35,0±11,58 35,5±11,94	6,0±11,11 5,1±6,70	1,02 [-3,87;5,90] p = 0,680	0,10 [-0,43;0,64] p = 0,698
Meta-Analyse						1,21 [-2,95;5,37] p = 0,568 I^2 = 0 %	0,12 [-0,32;0,57] p = 0,590 I^2 = 0 %
SF-36 – Körperliche Schmerzen							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	30,1±5,79 35,0±7,02	9 13	42,5±6,69 43,5±9,16	9,7±7,66 6,3±7,50	4,52 [-2,07;11,11] p = 0,176	0,52 [-0,36;1,41] p = 0,232
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	30,6±5,99 30,2±8,18	25 31	41,2±9,08 41,7±8,49	10,6±9,99 11,0±8,33	-0,67 [-5,15;3,82] p = 0,768	-0,07 [-0,61;0,46] p = 0,780
Meta-Analyse						0,98 [-2,85;4,82] p = 0,615 I^2 = 34 %	0,09 [-0,36;0,54] p = 0,705 I^2 = 25 %

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
SF-36 – Allgemeine Gesundheit							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	34,0±10,20 36,2±8,69	9 13	43,8±10,42 41,3±7,12	8,9±6,56 3,3±5,55	3,20 [-2,17;8,56] p = 0,238	0,44 [-0,45;1,32] p = 0,315
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	32,6±8,36 35,3±7,97	25 31	37,4±10,48 40,3±9,68	3,6±7,11 4,6±7,12	-1,17 [-4,86;2,52] p = 0,531	-0,16 [-0,69;0,37] p = 0,553
Meta-Analyse						0,16 [-3,03;3,34] p = 0,923 I = 35 %	0,00 [-0,45;0,45] p = 0,988 I^2 = 25 %
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	30,9±6,88 35,1±8,23	9 13	39,7±10,50 42,3±9,03	8,5±7,46 5,1±6,74	1,16 [-5,75;8,08] p = 0,739	0,13 [-0,74;1,00] p = 0,764
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	32,7±9,55 30,6±7,74	25 31	39,6±9,94 38,0±10,22	6,3±9,08 7,0±7,13	0,57 [-3,87;5,00] p = 0,801	0,06 [-0,47;0,60] p = 0,811
Meta-Analyse						0,74 [-3,14;4,62] p = 0,709 I^2 = 0 %	0,08 [-0,37;0,53] p = 0,722 I^2 = 0 %

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	32,7±13,31 37,7±13,81	9 13	43,9±15,55 41,7±11,71	10,1±10,37 5,0±12,01	4,38 [-4,70;13,46] p = 0,340	0,36 [-0,52;1,23] p = 0,407
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	33,1±12,49 34,8±14,00	25 31	39,8±12,12 38,8±14,09	5,9±11,98 2,4±11,25	3,11 [-2,66;8,88] p = 0,289	0,27 [-0,27;0,80] p = 0,318
Meta-Analyse						3,46 [-1,63;8,55] p = 0,183 I^2 = 0 %	0,29 [-0,16;0,74] p = 0,203 I^2 = 0 %
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	37,0±13,07 39,4±8,76	9 13	45,9±13,78 46,2±12,19	5,2±8,59 5,8±10,39	3,02 [-4,88;10,92] p = 0,448	0,28 [-0,59;1,16] p = 0,510
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	39,0±11,47 42,1±10,60	25 31	44,3±10,73 47,6±11,25	6,1±7,37 4,1±9,78	-0,13 [-5,02;4,76] p = 0,957	-0,01 [-0,55;0,52] p = 0,959
Meta-Analyse						0,69 [-3,62;4,99] p = 0,754 I^2 = 0 %	0,07 [-0,38;0,52] p = 0,768 I^2 = 0 %

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse:	
	Baseline		Monat 12		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Monat 12 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 12 Monate Differenz Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 12 Monate Hedges'g Tofacitinib – Adalimumab [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert + SD	N	Mittelwert + SD			
SF-36 – Soziale Funktion							
ORAL STANDARD Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	15 19	28,8±9,28 36,9±13,32	9 13	44,5±11,65 43,2±11,74	13,7±8,12 4,1±9,61	5,32 [-2,32;12,96] p = 0,170	0,53 [-0,35;1,42] p = 0,223
ORAL STRATEGY Tofacitinib+MTX Adalimumab+MTX	29 35	33,8±10,98 34,4±11,69	25 31	40,9±12,16 41,3±12,30	7,5±9,94 6,1±8,75	0,60 [-4,09;5,28] p = 0,802	0,06 [-0,47;0,59] p = 0,812
Meta-Analyse						1,88 [-2,25;6,02] p = 0,372 I^2 = 0 %	0,19 [-0,26;0,64] p = 0,407 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*), SF-36 = *Short-Form 36*.

Auch auf Basis der mittleren Veränderungen zu Monat 12 im Vergleich zu Studienbeginn zeigte sich für keine der Einzeldimensionen und Komponentenscores innerhalb der Studie ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumumab+MTX.

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

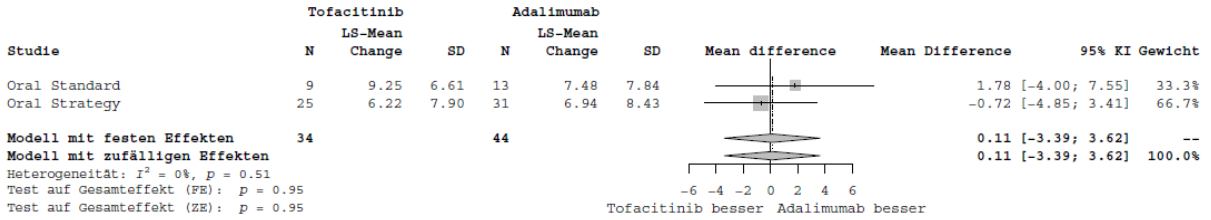


Abbildung 265: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

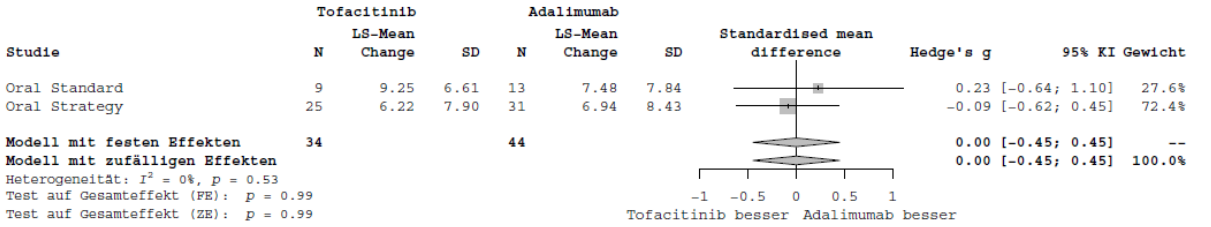


Abbildung 266: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperlicher Komponentenscore“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

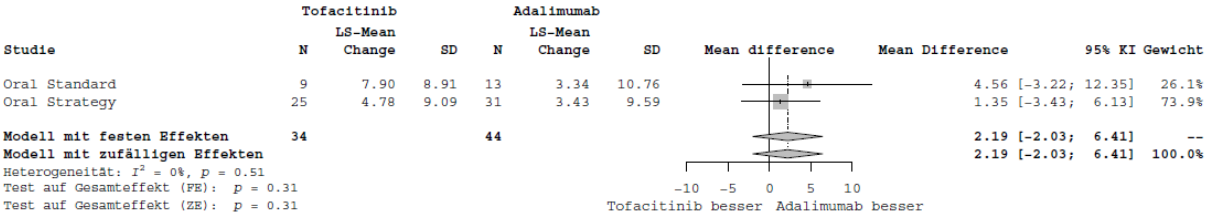


Abbildung 267: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

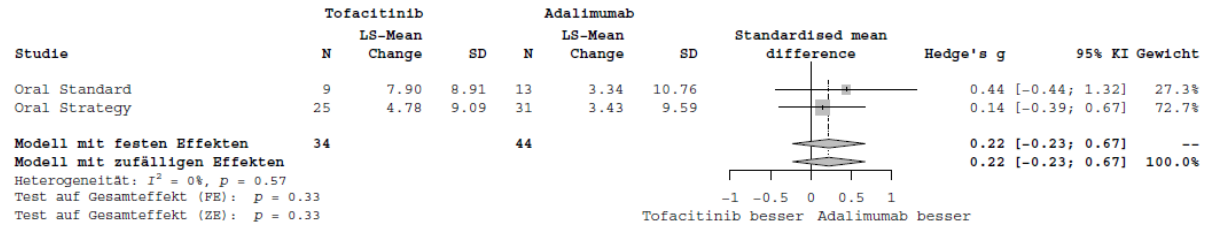


Abbildung 268: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychischer Komponentenscore“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

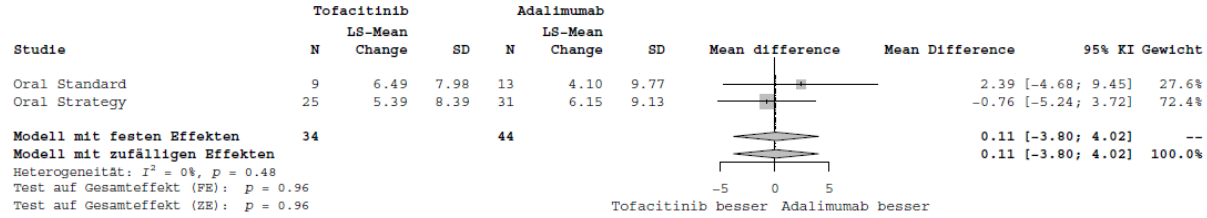


Abbildung 269: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

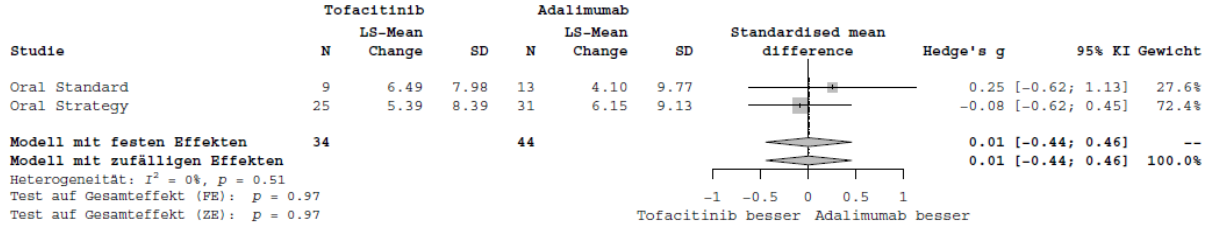


Abbildung 270: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

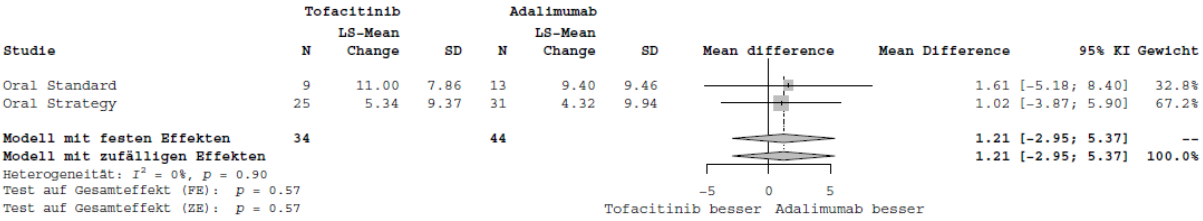


Abbildung 271: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

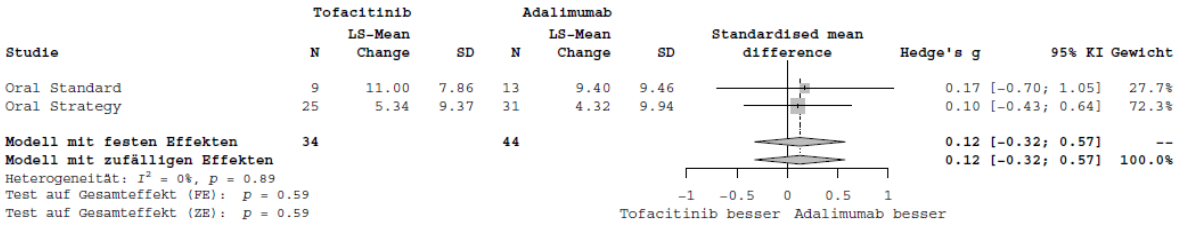


Abbildung 272: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Funktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

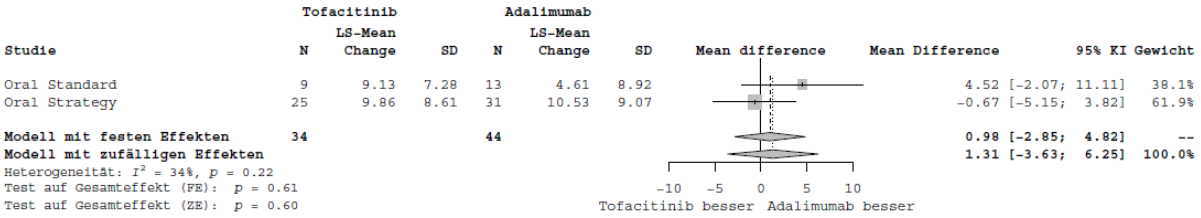


Abbildung 273: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

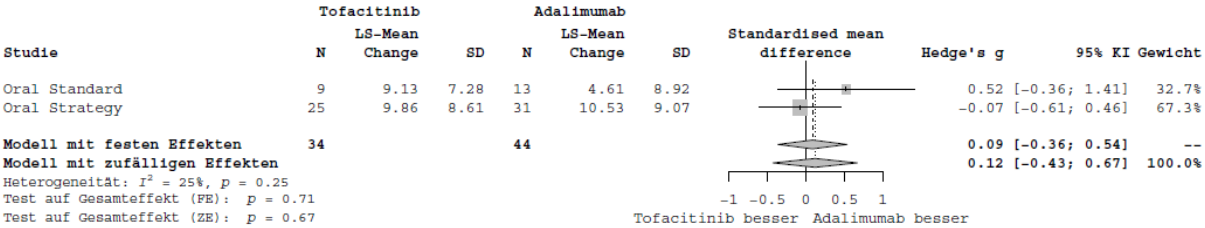


Abbildung 274: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Schmerzen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

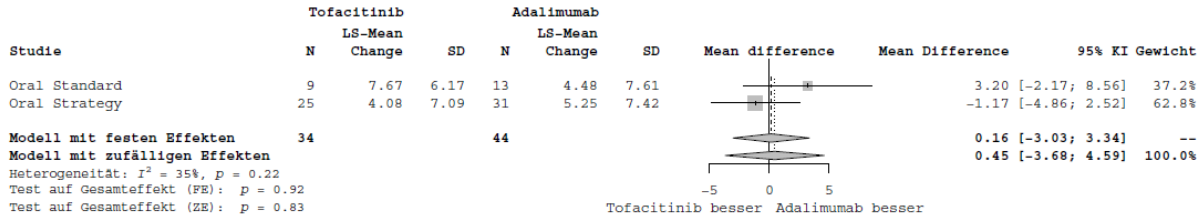


Abbildung 275: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

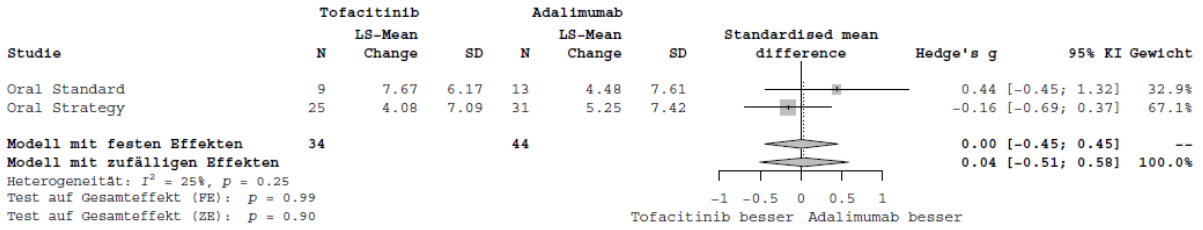


Abbildung 276: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Allgemeine Gesundheit“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

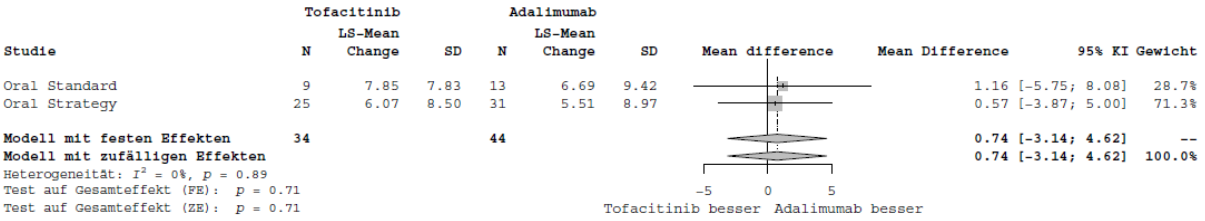


Abbildung 277: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

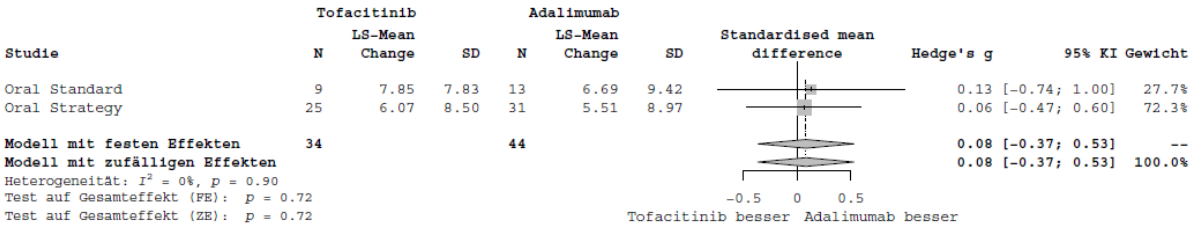


Abbildung 278: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Körperliche Rollenfunktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

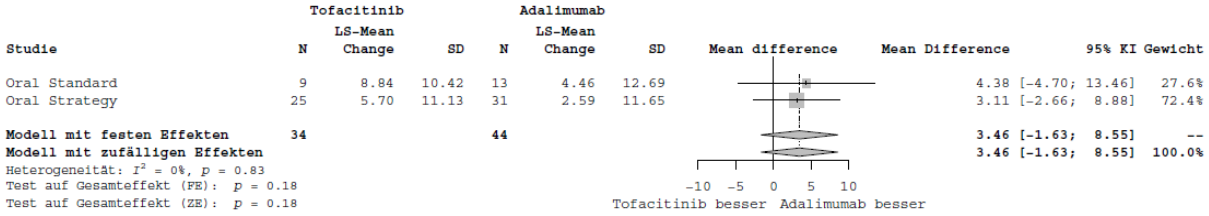


Abbildung 279: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

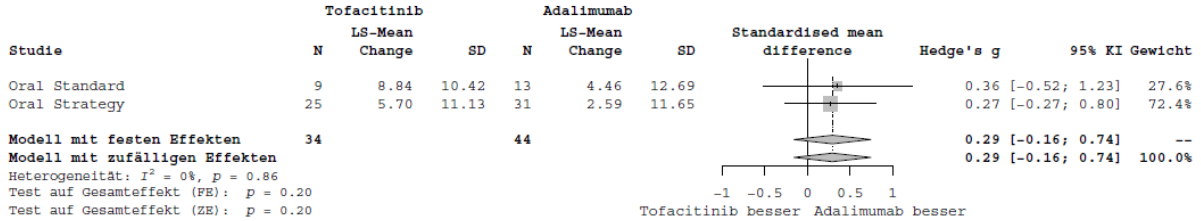


Abbildung 280: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Emotionale Rollenfunktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

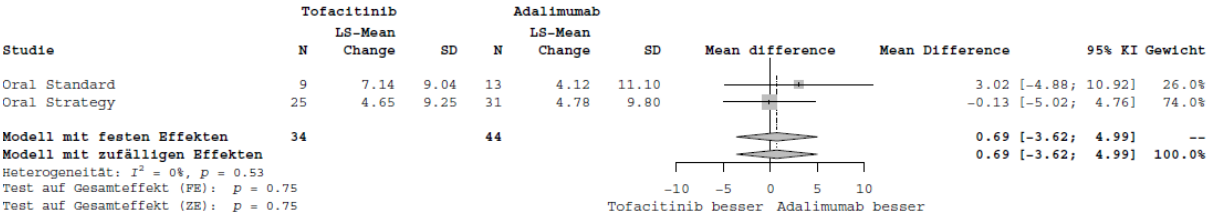


Abbildung 281: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

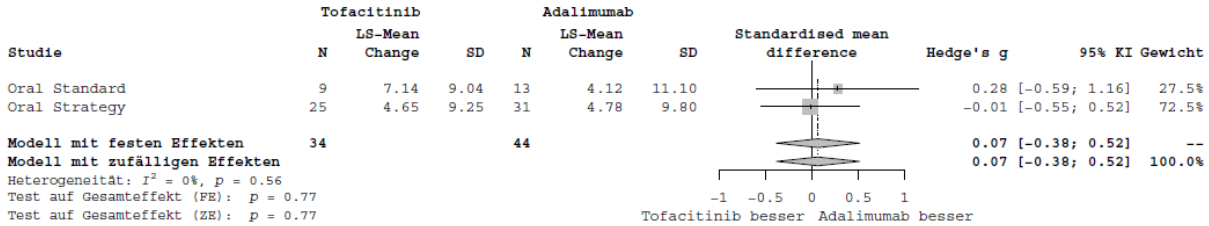


Abbildung 282: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Psychisches Wohlbefinden“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

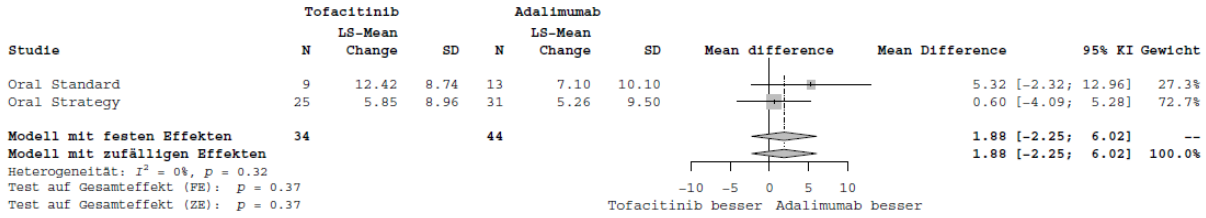


Abbildung 283: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Mean Difference*) – keine Imputation

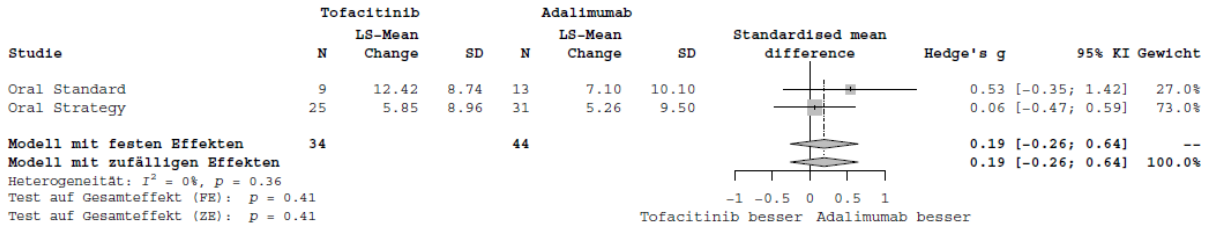


Abbildung 284: Forest-Plot zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Soziale Funktion“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hedges´g) – keine Imputation

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36 für die Komponentenscores und Einzeldimensionen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT

3.1.1.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate – RCT

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

Tabelle 3-79: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Als unerwünschte Ereignisse ("*adverse events*") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("*all causality*"), unerwünschten (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1, kodiert. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Als unerwünschte Ereignisse ("*adverse events*") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("*all causality*"), unerwünschten (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 19.1, kodiert. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

Tabelle 3-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten			
ORAL STANDARD	12/15 (80,0)	15/19 (78,9)	1,01 [0,72–1,43], p = 0,940 1,07 [0,20–5,71], p = 0,940 1,05% [-26,26%–28,36%], p = 0,940
ORAL STRATEGY	25/29 (86,2)	25/35 (71,4)	1,21 [0,94–1,56], p = 0,149 2,50 [0,69–9,04], p = 0,162 14,78% [-4,75%–34,31%], p = 0,138
Meta-Analyse auf Basis RR			1,14 [0,93–1,39], p = 0,224 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In der Studie ORAL STANDARD zeigte sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX eine vergleichbare Ereignisrate an unerwünschten Ereignissen. Diese lag in der Studie ORAL STRATEGY unter Tofacitinib+MTX etwas höher (86,2 % vs. 71,4 %). Es ergab sich in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

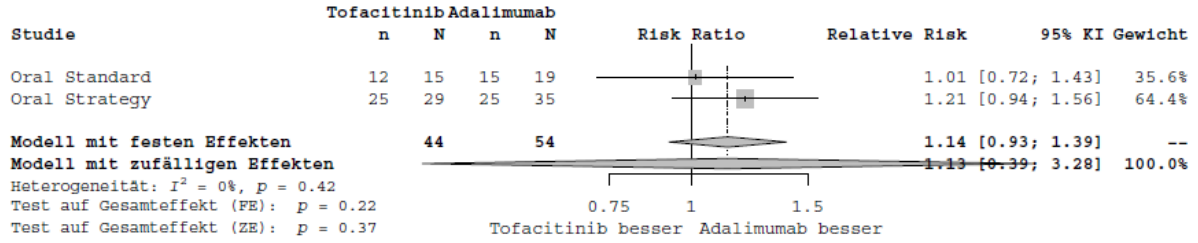


Abbildung 285: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

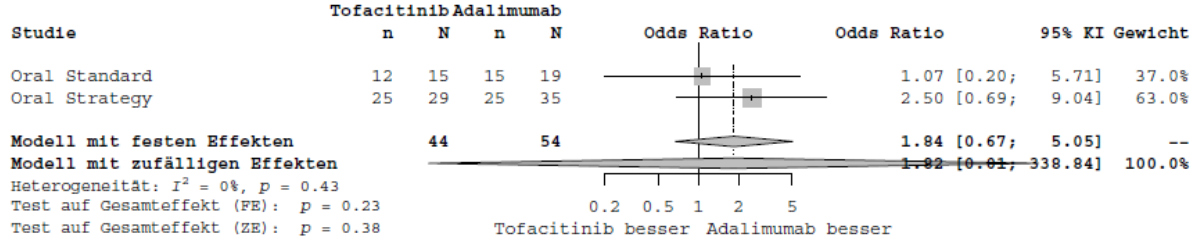


Abbildung 286: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

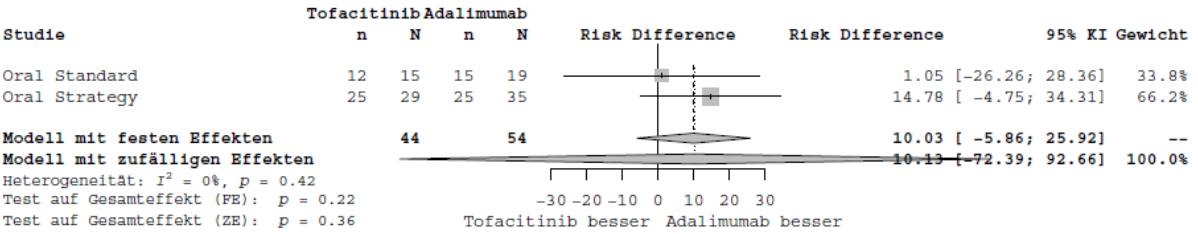


Abbildung 287: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Meta-Analysen wiesen keine Heterogenität auf.

3.1.1.4.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC), *Preferred Term* (PT) und Standardized MedDRA Queries (SMQ)“ bis 12 Monate – RCT

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

Tabelle 3-82: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC), *Preferred Term* (PT) und Standardized MedDRA Queries (SMQs)“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 3.1.1.4.1 beschrieben, definiert. Die individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC), *Preferred Term* (PT) und *Standardized MedDRA Queries* (SMQs)“ wurden wie folgt selektiert: Eine Darstellung erfolgte für alle unerwünschten Ereignisse nach SOC/PT mit einer Häufigkeit für SOC (≥ 5 %) und PT (≥ 2 %), alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC/PT) mit einer Häufigkeit ≥ 0,5 %, die in einem der beiden Behandlungsarme auftraten und statistisch signifikante Unterschiede ergaben. Die angegebenen Inzidenzen entsprechen denen des Studienberichtes. Die Häufigkeiten, in der die entsprechenden Ereignisse auftreten mussten, wurden zwischen den beiden Studien angeglichen, um diese Operationalisierung ebenfalls im Rahmen der Meta-Analysen nutzen zu können. Unerwünschte Ereignisse nach SOC ≥ 5 % und PT ≥ 2 % • nicht zutreffend Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT ≥ 0,5 % • nicht zutreffend Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC/PT) ≥ 0,5 % • nicht zutreffend Ergänzend wurden alle SOC und PT dargestellt, welche eine Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm aufweisen, auch wenn diese keine statistisch signfikanten Unterschiede zeigen. • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) • Untersuchungen (SOC) • Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) • Psychiatrische Erkankrungen (SOC) • Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) • Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (SOC) • Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC) • Kopfschmerz (PT)

	• Entzündung des Nasen- und Rachenraums (PT) • Rheumatoide Arthritis (PT) • Entzündung des Harnwegs (PT) Darüber hinaus wurden die folgenden neun SMQs analysiert, welche analog den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse von Medizinern als relevant erachtet und selektiert wurden, und bei Signifikanz dargestellt werden: • Schwere Erkrankung der Leber (SMQ) • Gastrointestinale Perforation (SMQ) • Hämatopoietische Zytopenien (SMQ) • Hämatopoietische Erythropenie (SMQ) • Hämotopoietische Leukopenie (SMQ) • Malignitäten (SMQ) • Maligne Lymphome (SMQ) • Maligne Tumore der Haut (SMQ) • Tumoren der Haut unspezifischer Malignität Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1, kodiert. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 3.1.1.4.1 beschrieben, definiert. Die individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC), *Preferred Term* (PT) und *Standardized MedDRA Queries* (SMQs)“ wurden wie folgt selektiert: Eine Darstellung erfolgte für alle unerwünschten Ereignisse nach SOC/PT mit einer Häufigkeit für SOC (≥ 5 %) und PT (≥ 2 %), alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC/PT) mit einer Häufigkeit ≥ 0,5 %, die in einem der beiden Behandlungsarme auftraten und statistisch signifikante Unterschiede ergaben. Die angegebenen Inzidenzen entsprechen denen des Studienberichtes. Die Häufigkeiten, in der die entsprechenden Ereignisse auftreten mussten, wurden zwischen den beiden Studien angeglichen, um diese Operationalisierung ebenfalls im Rahmen der Meta-Analysen nutzen zu können. Unerwünschte Ereignisse nach SOC ≥ 5 % und PT≥ 2 % • Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) • Infektionen der oberen Luftwege (PT) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT ≥ 0,5 % • nicht zutreffend Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC/PT) ≥ 0,5 % • nicht zutreffend Ergänzend wurden alle SOC und PT dargestellt, welche eine Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm aufweisen, auch wenn diese keine statistisch signfikanten

Unterschiede zeigen.

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Untersuchungen (SOC)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)
- Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (SOC)
- Zellulitis (PT)
- Husten (PT)
- Entzündung des Nasen- und Rachenraums (PT)
- Rheumatoide Arthritis (PT)

Darüber hinaus wurden die folgenden neun SMQs analysiert, welche analog den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse von Medizinern als relevant erachtet und selektiert wurden, und bei Signifikanz dargestellt werden:

- Schwere Erkrankung der Leber (SMQ)
- Gastrointestinale Perforation (SMQ)
- Hämatopoietische Zytopenien (SMQ)
- Hämatopoietische Erythropenie (SMQ)
- Malignitäten (SMQ)
- Maligne Lymphome (SMQ)
- Maligne Tumore der Haut (SMQ)
- Tumoren der Haut unspezifischer Malignität

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 19.1, kodiert.

Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer.

Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.[i]

Tabelle 3-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	2/19 (10,5)	0,25 [0,01–4,85], p = 0,359 0,23 [0,01–5,07], p = 0,349 -9,38% [-26,19%–7,44%], p = 0,275
ORAL STRATEGY	4/29 (13,8)	0/35 (0,0)	10,80 [0,61–192,64], p = 0,106 12,53 [0,65–243,18], p = 0,095 13,61% [0,27%–26,95%], p = 0,045
Meta-Analyse auf Basis RR			2,04 [0,49–8,42], p = 0,324 I^2 = 69 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

Die Auswertung zur Systemorganklasse – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) zeigte in der Studie ORAL STRATEGY eine höhere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX (13,8 %) als unter Adalimumab+MTX (0,0 %). Dieser Unterschied war statistisch siginfikant zuungunsten von Tofacitinib+MTX. In der Studie ORAL STANDARD ergab sich kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

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

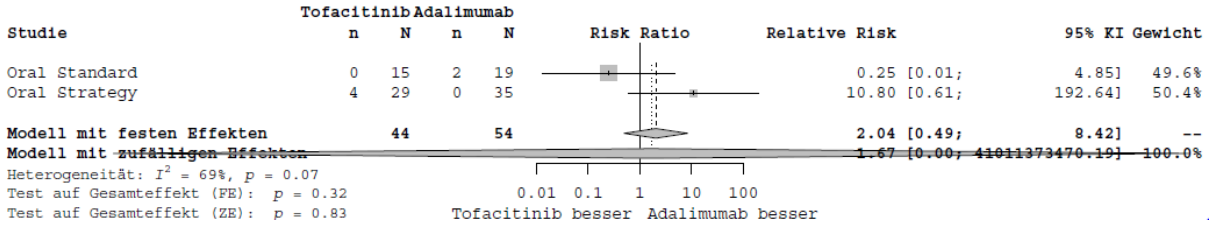


Abbildung 288: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

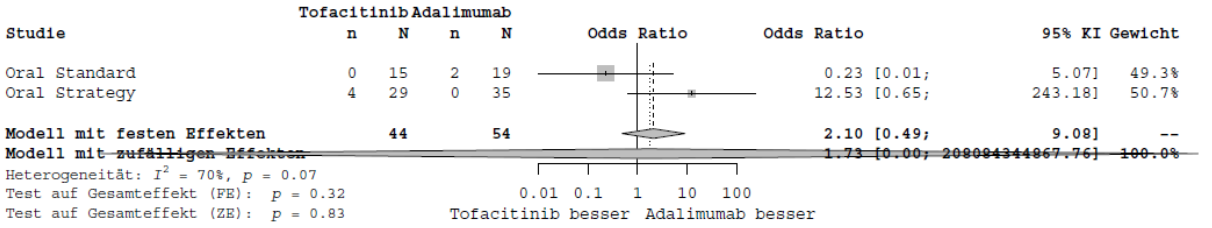


Abbildung 289: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

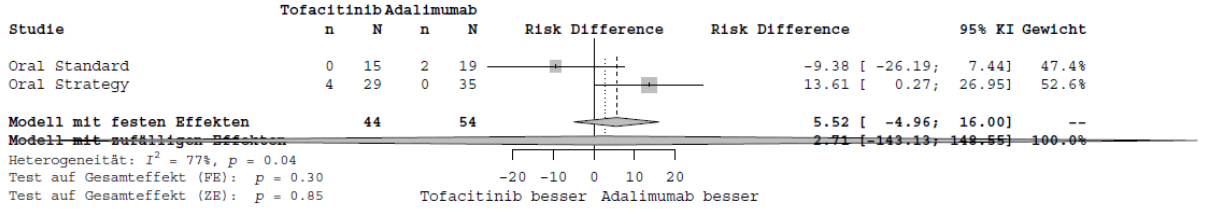


Abbildung 290: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Der statistisch siginifikante Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX spiegelte sich nicht in der Studie ORAL STANDARD sowie auch nicht in der Meta-Analyse wider. Die Meta-Analyse wies mit I^2 = 69 % eine beträchtliche Heterogenität auf.

Tabelle 3-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	3/19 (15,8)	1,27 [0,30–5,40], p = 0,749 1,33 [0,23–7,80], p = 0,750 4,21% [-21,84%–30,26%], p = 0,751
ORAL STRATEGY	9/29 (31,0)	3/35 (8,6)	3,62 [1,08–12,15], p = 0,037 4,80 [1,16–19,88], p = 0,031 22,46% [3,24%–41,69%], p = 0,022
Meta-Analyse auf Basis RR			2,46 [1,00–6,07], p = 0,051 I^2 = 16 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

Innerhalb der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) zeigte in der Studie ORAL STRATEGY eine höhere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX (31,0 %) als unter Adalimumab+MTX (8,6 %). Dieser Unterschied war statistisch siginfikant zuungunsten von Tofacitinib+MTX. In der Studie ORAL STANDARD ergab sich kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

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

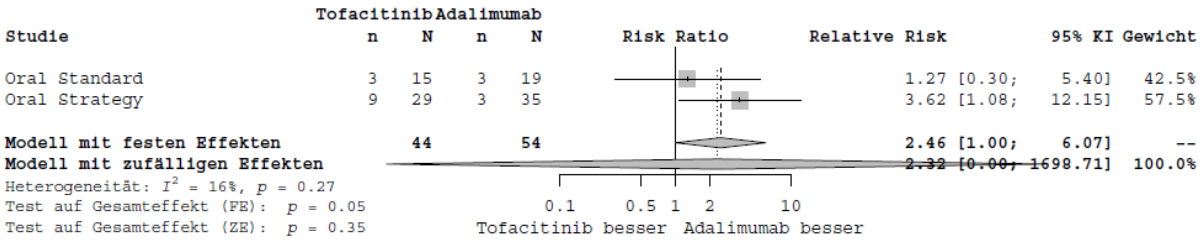


Abbildung 291: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

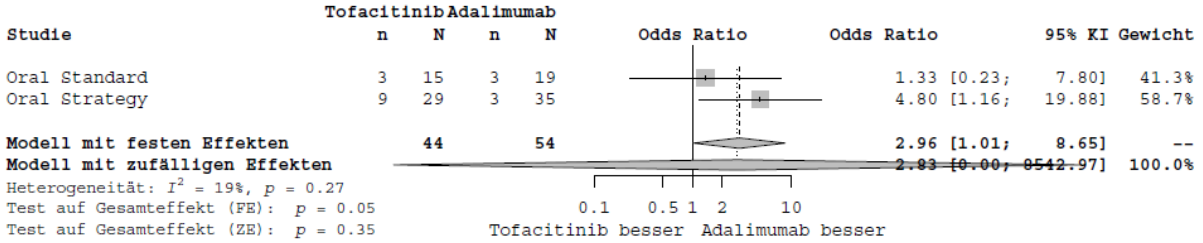


Abbildung 292: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

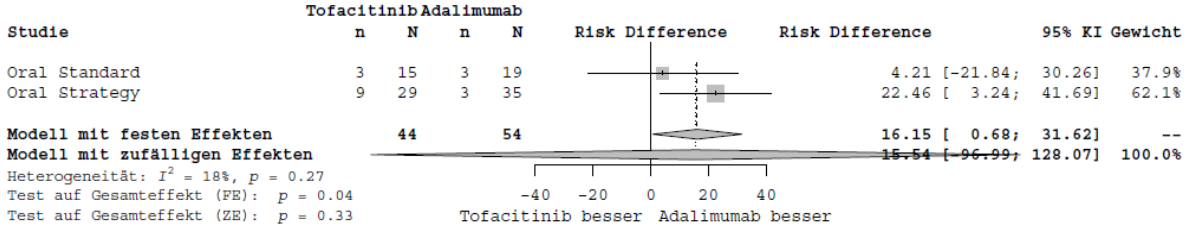


Abbildung 293: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Der statistisch siginifikante Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX spiegelte sich nicht in der Studie ORAL STANDARD sowie auch nicht in der Meta-Analyse zum relativen Risiko wider (RR = 2,46 (95 %-KI [1,00–6,07]), p = 0,051). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch für das *Odds Ratio* und die Risikodifferenz beobachtet werden (siehe Abbildung 292 und Abbildung 293). Ingesamt zeigt sich dieser Effekt jedoch nicht über alle Effektschätzer.

Tabelle 3-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Infektionen der oberen Luftwege“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Infektionen der oberen Luftwege (PT) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	3/19 (15,8)	0,18 [0,01–3,21], p = 0,243 0,15 [0,01–3,19], p = 0,225 -14,38% [-33,08%–4,33%], p = 0,132
ORAL STRATEGY	8/29 (27,6)	2/35 (5,7)	4,83 [1,11–20,98], p = 0,036 6,29 [1,22–32,51], p = 0,028 21,87% [3,88%–39,87%], p = 0,017
Meta-Analyse auf Basis RR			1,89 [0,67–5,30], p = 0,226 I^2 = 76 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, PT = *Preferred Term*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

Die Auswertung zum *Preferred Term* – Infektionen der oberen Luftwege (PT) zeigte in der Studie ORAL STRATEGY eine höhere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX (27,6 %) als unter Adalimumab+MTX (5,7 %). Dieser Unterschied war statistisch siginfikant zuungunsten von Tofacitinib+MTX. In der Studie ORAL STANDARD ergab sich kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

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

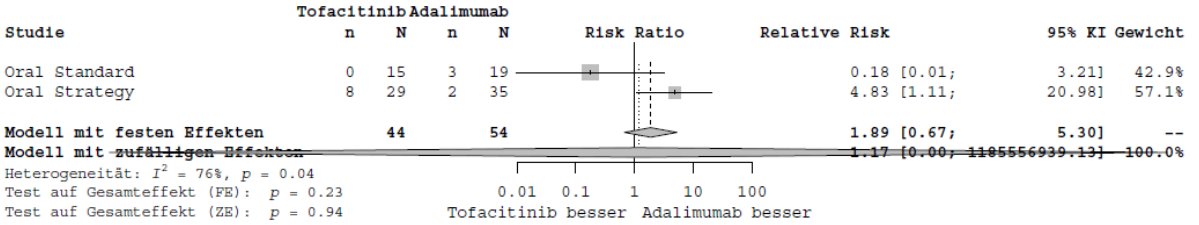


Abbildung 294: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) - Infektionen der oberen Luftwege“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

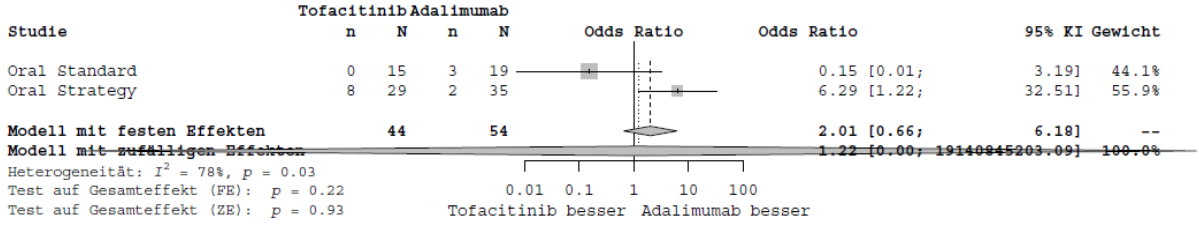


Abbildung 295: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) - Infektionen der oberen Luftwege“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

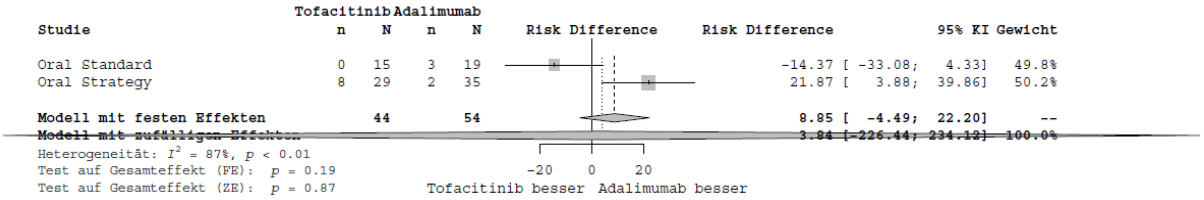


Abbildung 296: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) - Infektionen der oberen Luftwege“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Der statistisch siginifikante Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX spiegelte sich nicht in der Studie ORAL STANDARD sowie auch nicht in der Meta-Analyse wider. Die Meta-Analyse wies mit I^2 = 76 % eine beträchtliche Heterogenität auf.

Ergänzende Darstellung aller SOC und PT, welche eine Häufigkeit von mindestens 10 % in einem der Behandlungsarme aufweisen:

Tabelle 3-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	1/15 (6,7)	2/19 (10,5)	0,63 [0,06–6,34], p = 0,697 0,61 [0,05–7,42], p = 0,696 -3,86% [-22,56%–14,84%], p = 0,686
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	3/35 (8,6)	1,21 [0,26–5,53], p = 0,809 1,23 [0,23–6,62], p = 0,809 1,77% [-12,68%–16,23%], p = 0,810
Meta-Analyse auf Basis RR			0,98 [0,28–3,45], p = 0,976 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

Während sich in der Studie ORAL STANDARD eine höhere Ereignisrate unter Adalimumab+MTX zeigte, konnte in der Studie ORAL STRATEGY bis Monat 12 eine geringfügig höhere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX beobachtet werden. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

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

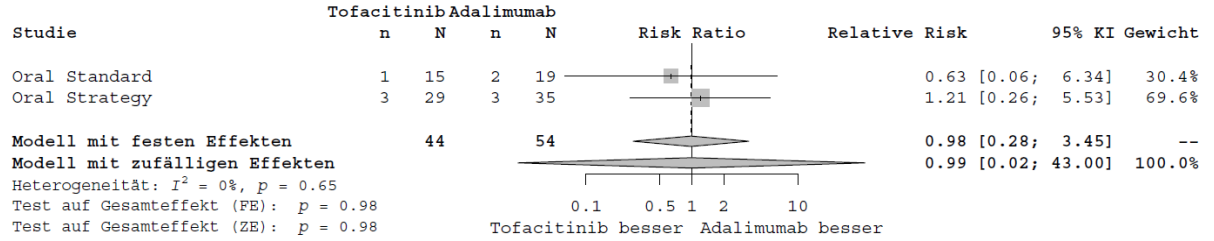


Abbildung 297: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

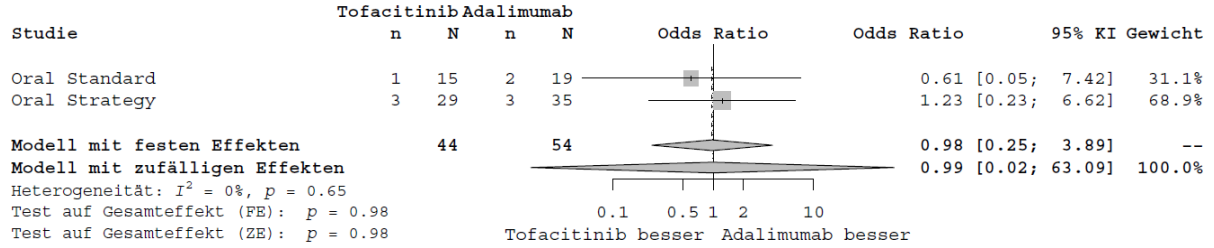


Abbildung 298: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

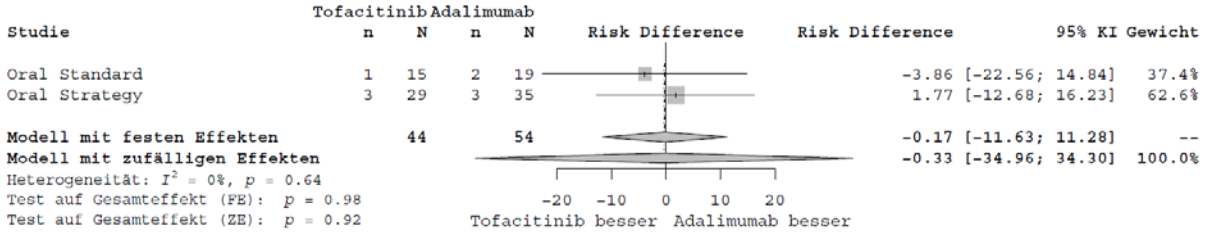


Abbildung 299: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 3-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	8/15 (53,3)	8/19 (42,1)	1,27 [0,62–2,57], p = 0,513 1,57 [0,40–6,14], p = 0,516 11,23% [-22,39%–44,85%], p = 0,513
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	12/35 (34,3)	1,41 [0,78–2,55], p = 0,258 1,79 [0,65–4,91], p = 0,258 13,99% [-10,05%–38,03%], p = 0,254
Meta-Analyse auf Basis RR			1,35 [0,86–2,13], p = 0,194 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich bis Monat 12 eine höhere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

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

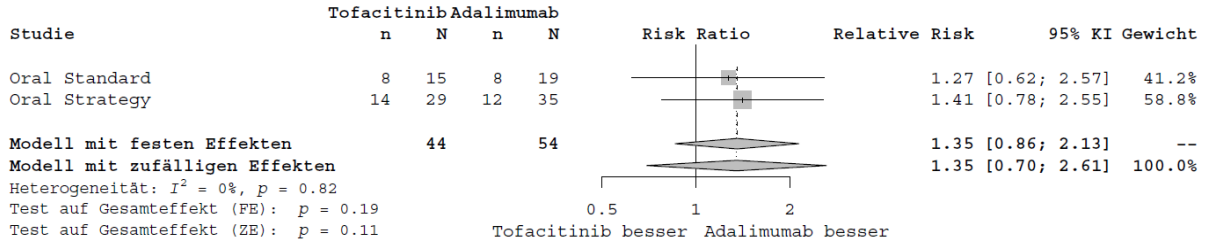


Abbildung 300: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

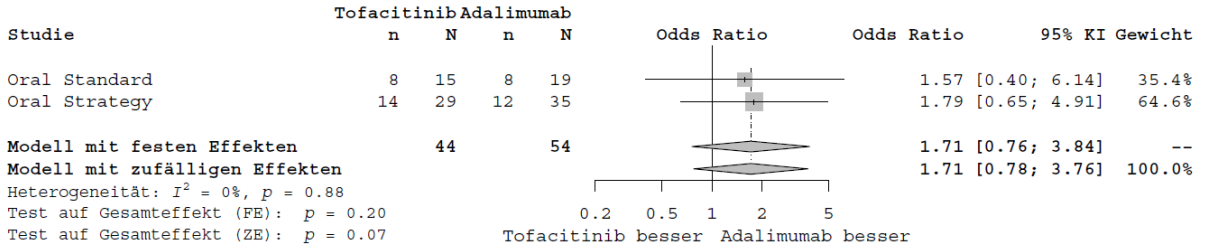


Abbildung 301: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

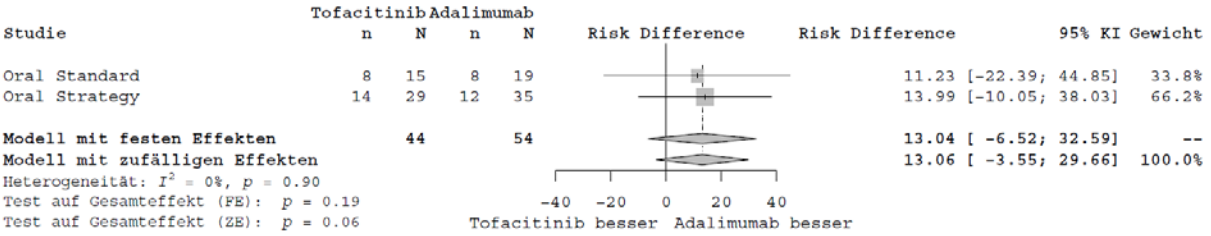


Abbildung 302: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 3-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Untersuchungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Untersuchungen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	2/19 (10,5)	1,27 [0,20–7,97], p = 0,801 1,31 [0,16–10,56], p = 0,801 2,81% [-19,25%–24,86%], p = 0,803
ORAL STRATEGY	5/29 (17,2)	2/35 (5,7)	3,02 [0,63–14,42], p = 0,166 3,44 [0,61–19,24], p = 0,160 11,53% [-4,23%–27,28%], p = 0,152
Meta-Analyse auf Basis RR			2,15 [0,67–6,93], p = 0,198 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich bis Monat 12 eine höhere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

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

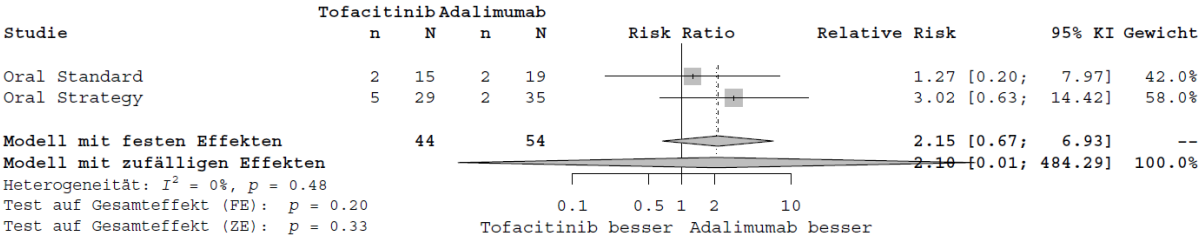


Abbildung 303: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Untersuchungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

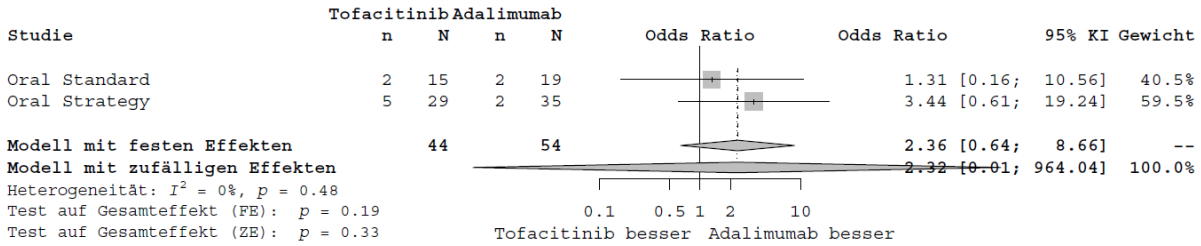


Abbildung 304: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Untersuchungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

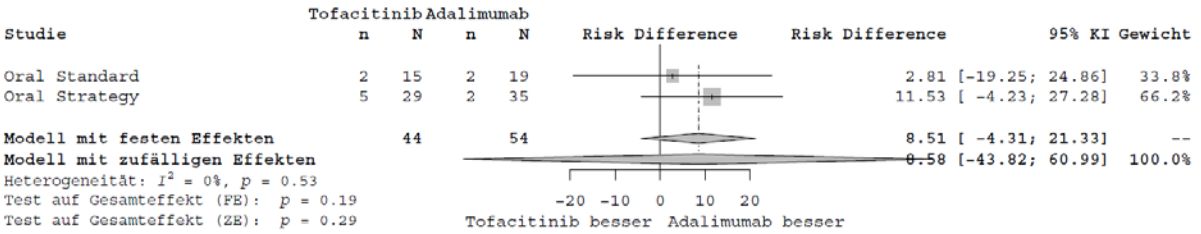


Abbildung 305: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Untersuchungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Untersuchungen“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 3-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	3/19 (15,8)	1,27 [0,30–5,40], p = 0,749 1,33 [0,23–7,80], p = 0,750 4,21% [-21,84%–30,26%], p = 0,751
ORAL STRATEGY	6/29 (20,7)	4/35 (11,4)	1,81 [0,56–5,81], p = 0,318 2,02 [0,51–8,00], p = 0,316 9,26% [-8,86%–27,38%], p = 0,317
Meta-Analyse auf Basis RR			1,58 [0,64–3,91], p = 0,321 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich bis Monat 12 eine höhere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

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

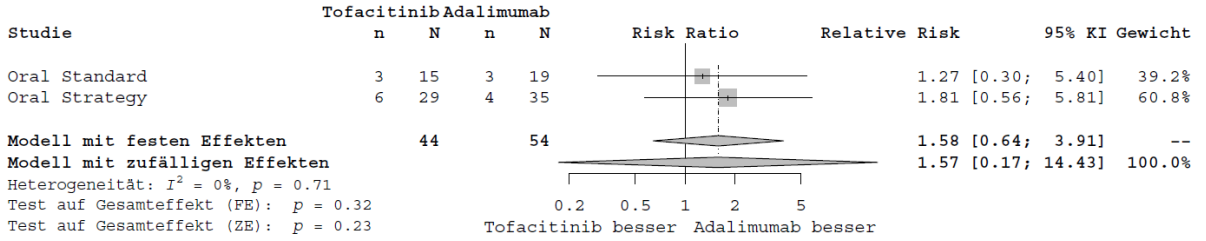


Abbildung 306: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

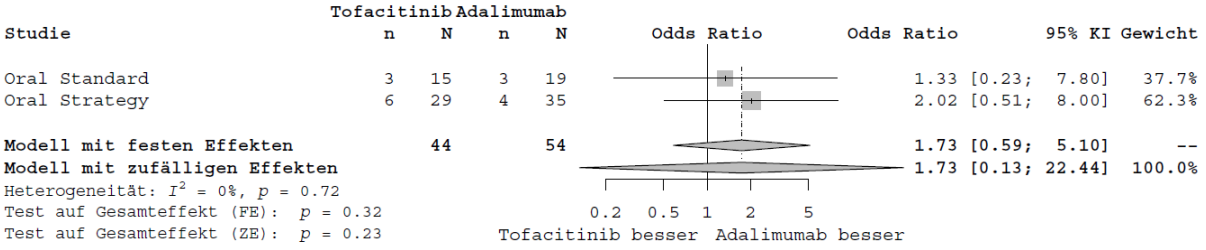


Abbildung 307: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

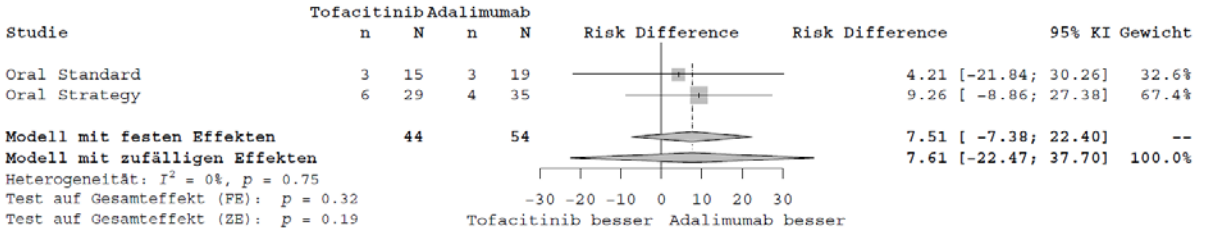


Abbildung 308: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 3-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Erkrankungen des Nervensystems“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen des Nervensystems (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	1/15 (6,7)	3/19 (15,8)	0,42 [0,05–3,66], p = 0,434 0,38 [0,04–4,09], p = 0,426 -9,12% [-29,82%–11,57%], p = 0,388
ORAL STRATEGY	1/29 (3,4)	4/35 (11,4)	0,30 [0,04–2,55], p = 0,271 0,28 [0,03–2,63], p = 0,263 -7,98% [-20,44%–4,48%], p = 0,209
Meta-Analyse auf Basis RR			0,35 [0,08–1,61], p = 0,178 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich bis Monat 12 eine höhere Ereignisrate unter Adalimumab+MTX. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

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

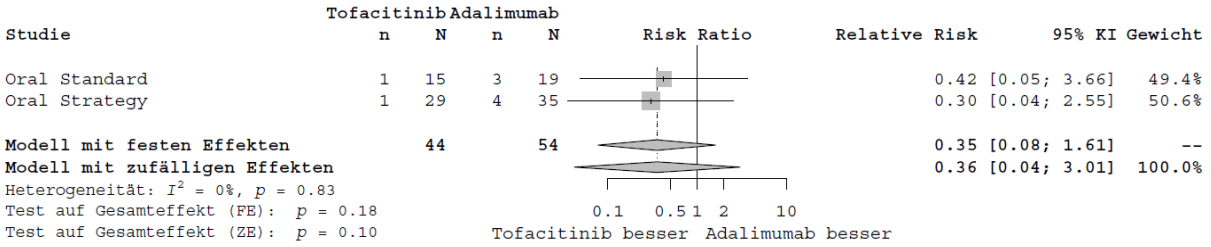


Abbildung 309: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Nervensystems“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

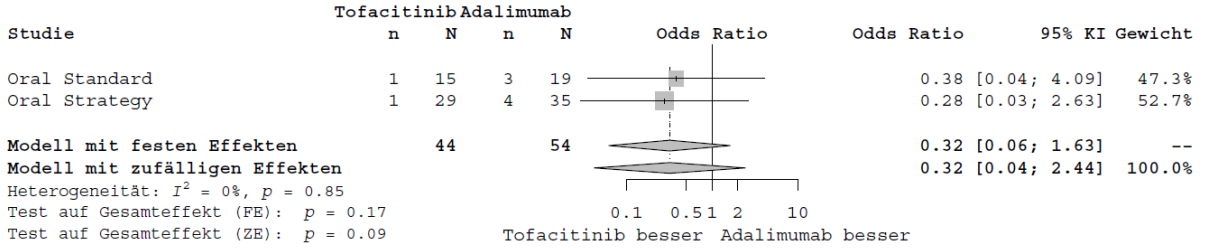


Abbildung 310: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Nervensystems“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

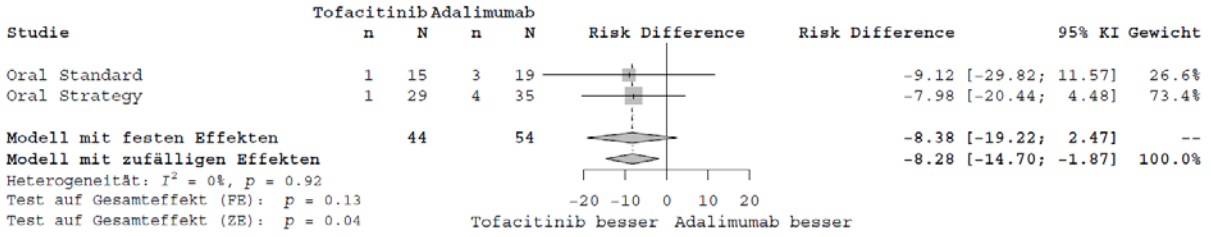


Abbildung 311: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Nervensystems“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen des Nervensystems“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 3-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Psychiatrische Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Psychiatrische Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	2/19 (10,5)	0,25 [0,01–4,85], p = 0,359 0,23 [0,01–5,07], p = 0,349 -9,38% [-26,19%–7,44%], p = 0,275
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse auf Basis RR			nicht durchführbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

Während in der Studie ORAL STANDARD unter Tofacitinib+MTX kein Ereignis aufgetreten ist, konnten unter Adalimumab zwei Ereignisse einer psychiatrischen Erkrankung beobachtet werden. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

In der Studie ORAL STRATEGY wurde die notwendige Inzidenz von mindestens 10 % nicht erreicht, weshalb eine Darstellung des Endpunktes für diese Studie nicht erfolgt.

Tabelle 3-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	1/19 (5,3)	3,80 [0,44–32,94], p = 0,226 4,50 [0,42–48,53], p = 0,215 14,74% [-7,86%–37,33%], p = 0,201
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	3/35 (8,6)	1,21 [0,26–5,53], p = 0,809 1,23 [0,23–6,62], p = 0,809 1,77% [-12,68%–16,23%], p = 0,810
Meta-Analyse auf Basis RR			1,84 [0,55–6,13], p = 0,319 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich bis Monat 12 eine höhere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

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

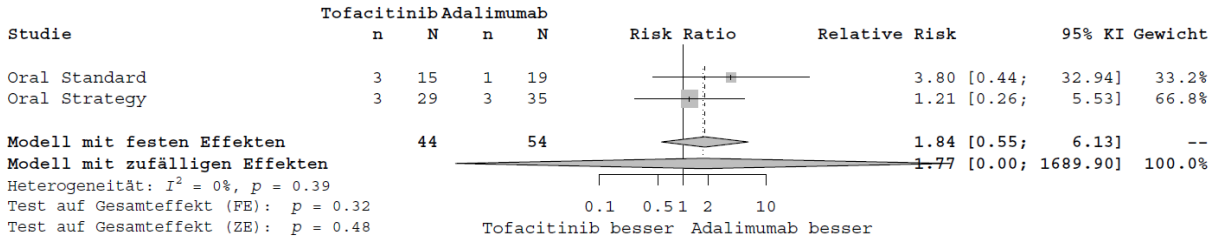


Abbildung 312: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

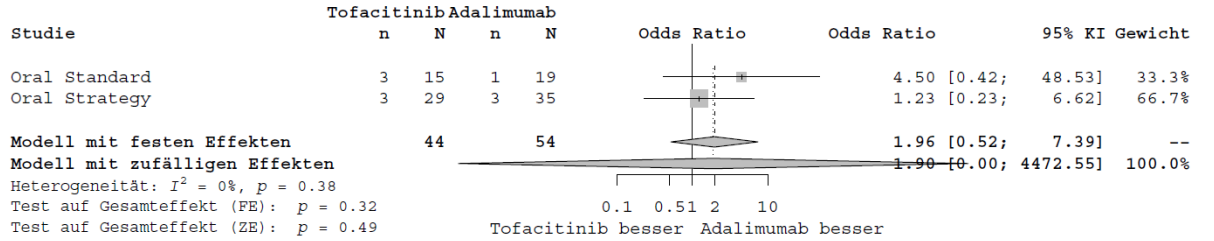


Abbildung 313: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

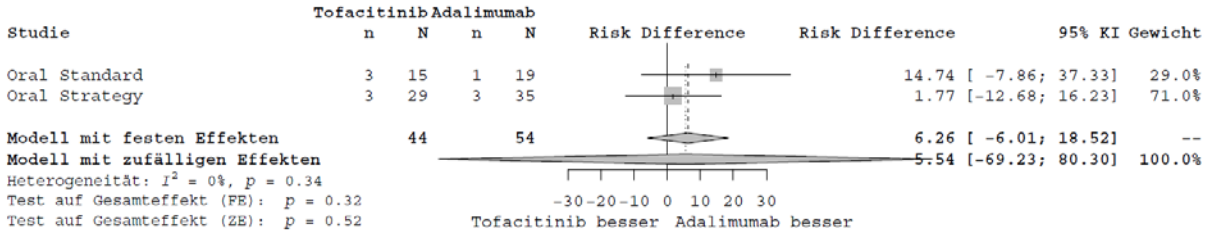


Abbildung 314: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 3-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	1/15 (6,7)	2/19 (10,5)	0,63 [0,06–6,34], p = 0,697 0,61 [0,05–7,42], p = 0,696 -3,86% [-22,56%–14,84%], p = 0,686
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	4/35 (11,4)	0,91 [0,22–3,72], p = 0,890 0,89 [0,18–4,36], p = 0,890 -1,08% [-16,38%–14,21%], p = 0,890
Meta-Analyse auf Basis RR			0,82 [0,25–2,71], p = 0,740 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich bis Monat 12 eine höhere Ereignisrate unter Adalimumab+MTX. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

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

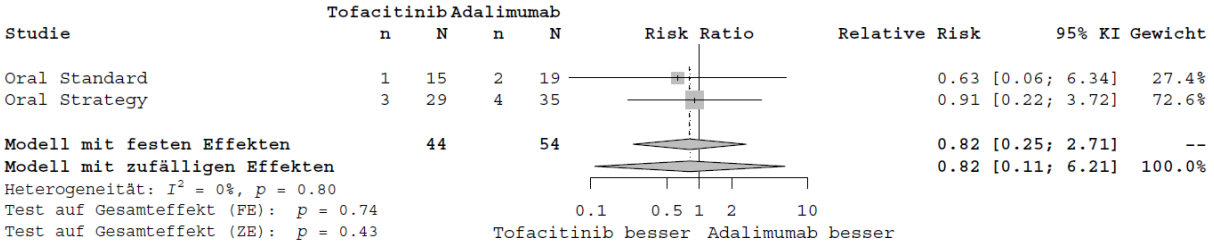


Abbildung 315: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

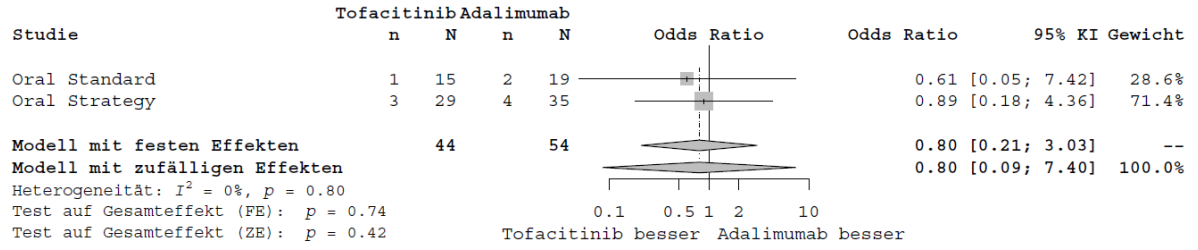


Abbildung 316: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

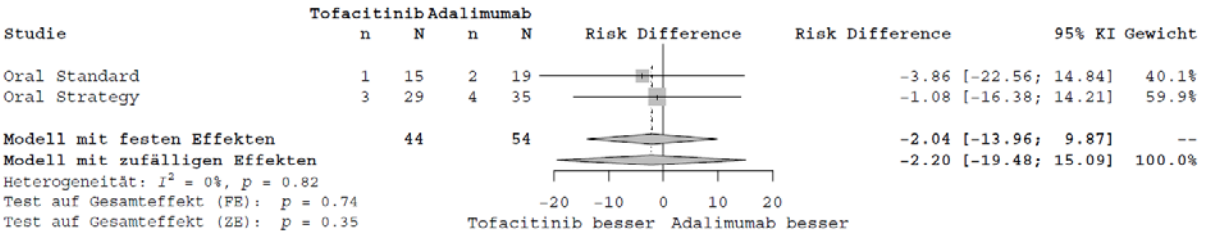


Abbildung 317: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 3-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	1/19 (5,3)	2,53 [0,25–25,34], p = 0,429 2,77 [0,23–33,88], p = 0,425 8,07% [-11,85%–27,99%], p = 0,427
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse auf Basis RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In der Studie ORAL STANDARD zeigte sich bis Monat 12 unter Tofacitinib+MTX eine höhere Ereignisrate hinsichtlich einer schwerwiegenden Infektion und parasitären Erkrankung. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

In der Studie ORAL STRATEGY wurde die notwendige Inzidenz von mindestens 10 % nicht erreicht, weshalb eine Darstellung des Endpunktes für diese Studie nicht erfolgt.

Tabelle 3-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben nach *System Organ Class* (SOC) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	1/19 (5,3)	2,53 [0,25–25,34], p = 0,429 2,77 [0,23–33,88], p = 0,425 8,07% [-11,85%–27,99%], p = 0,427
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse auf Basis RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SOC = *System Organ Class*.

In der Studie ORAL STANDARD zeigte sich bis Monat 12 unter Tofacitinib+MTX eine höhere Ereignisrate hinsichtlich einer Infektion und parasitären Erkrankung, die zum Therapieabbruch geführt hat. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

In der Studie ORAL STRATEGY wurde die notwendige Inzidenz von mindestens 10 % nicht erreicht, weshalb eine Darstellung des Endpunktes für diese Studie nicht erfolgt.

Tabelle 3-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Zellulitis“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Zellulitis (PT) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	0/35 (0,0)	8,40 [0,45–156,26], p = 0,154 9,38 [0,46–189,41], p = 0,144 10,28% [-1,83%–22,38%], p = 0,096
Meta-Analyse auf Basis RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, PT = *Preferred Term*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In der Studie ORAL STRATEGY zeigte sich bis Monat 12 unter Tofacitinib+MTX eine höhere Ereignisrate hinsichtlich einer Zellulitis. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

In der Studie ORAL STANDARD wurde die notwendige Inzidenz von mindestens 10 % nicht erreicht, weshalb eine Darstellung des Endpunktes für diese Studie nicht erfolgt.

Tabelle 3-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Husten“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Husten (PT) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	0/19 (0,0)	6,25 [0,32–121,14], p = 0,226 7,22 [0,32–162,68], p = 0,213 13,13% [-5,94%–32,19%], p = 0,177
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse auf Basis RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, PT = *Preferred Term*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In der Studie ORAL STANDARD zeigte sich bis Monat 12 unter Tofacitinib+MTX eine höhere Ereignisrate hinsichtlich eines Husten. Unter Adalimumab+MTX traten keine Ereignisse auf. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

In der Studie ORAL STRATEGY wurde die notwendige Inzidenz von mindestens 10 % nicht erreicht, weshalb eine Darstellung des Endpunktes für diese Studie nicht erfolgt.

Tabelle 3-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Kopfschmerz“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerz (PT) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	3/19 (15,8)	0,18 [0,01–3,21], p = 0,243 0,15 [0,01–3,19], p = 0,225 -14,38% [-33,08%–4,33%], p = 0,132
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse auf Basis RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, PT = *Preferred Term*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In der Studie ORAL STANDARD zeigte sich bis Monat 12 unter Adalimumab+MTX eine höhere Ereignisrate hinsichtlich Kopfschmerzen. Unter Tofacitinib+MTX traten keine Ereignisse auf. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

In der Studie ORAL STRATEGY wurde die notwendige Inzidenz von mindestens 10 % nicht erreicht, weshalb eine Darstellung des Endpunktes für diese Studie nicht erfolgt.

Tabelle 3-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Entzündung des Nasen- und Rachenraums“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Entzündung des Nasen- und Rachenraums (PT) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	2/19 (10,5)	1,27 [0,20–7,97], p = 0,801 1,31 [0,16–10,56], p = 0,801 2,81% [-19,25%–24,86%], p = 0,803
ORAL STRATEGY	1/29 (3,4)	5/35 (14,3)	0,24 [0,03–1,95], p = 0,183 0,21 [0,02–1,95], p = 0,171 -10,84% [-24,20%–2,52%], p = 0,112
Meta-Analyse auf Basis RR			0,53 [0,15–1,92], p = 0,334 I^2 = 29 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, PT = *Preferred Term*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

Während sich in der Studie ORAL STANDARD eine höhere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX zeigte, konnte in der Studie ORAL STRATEGY bis Monat 12 eine höhere Ereignisrate unter Adalimumab+MTX beobachtet werden. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

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

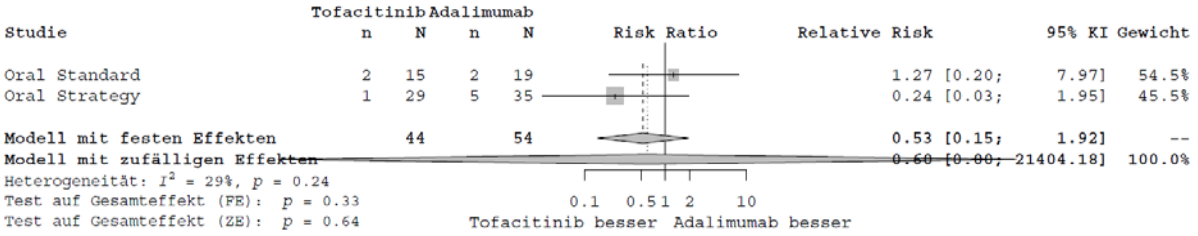


Abbildung 318: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Entzündung des Nasen- und Rachenraums“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

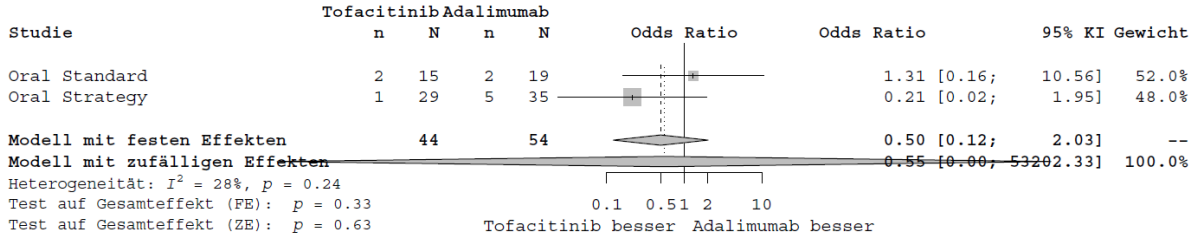


Abbildung 319: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Entzündung des Nasen- und Rachenraums“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

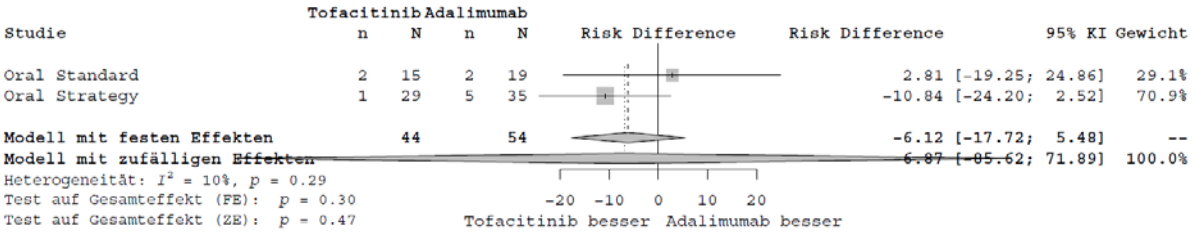


Abbildung 320: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Entzündung des Nasen- und Rachenraums“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Entzündung des Nasen- und Rachenraums“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 3-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Rheumatoide Arthritis“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Rheumatoide Arthritis (PT) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	0/19 (0,0)	6,25 [0,32–121,14], p = 0,226 7,22 [0,32–162,68], p = 0,213 13,13% [-5,94%–32,19%], p = 0,177
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	3/35 (8,6)	1,21 [0,26–5,53], p = 0,809 1,23 [0,23–6,62], p = 0,809 1,77% [-12,68%–16,23%], p = 0,810
Meta-Analyse auf Basis RR			1,92 [0,53–6,91], p = 0,321 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, PT = *Preferred Term*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich bis Monat 12 eine höhere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX. Innerhalb beider Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

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

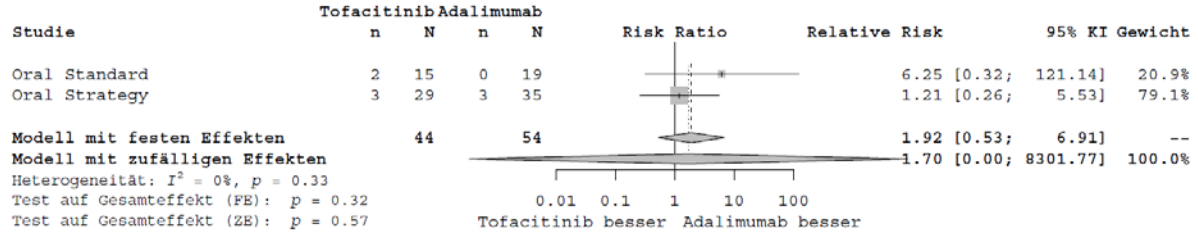


Abbildung 321: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Rheumatoide Arthritis“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

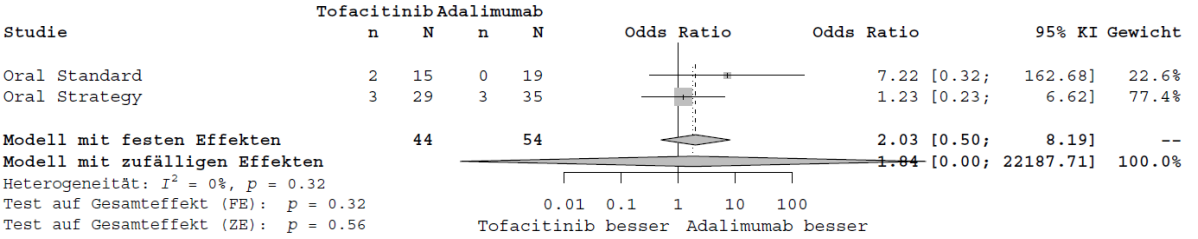


Abbildung 322: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Rheumatoide Arthritis“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

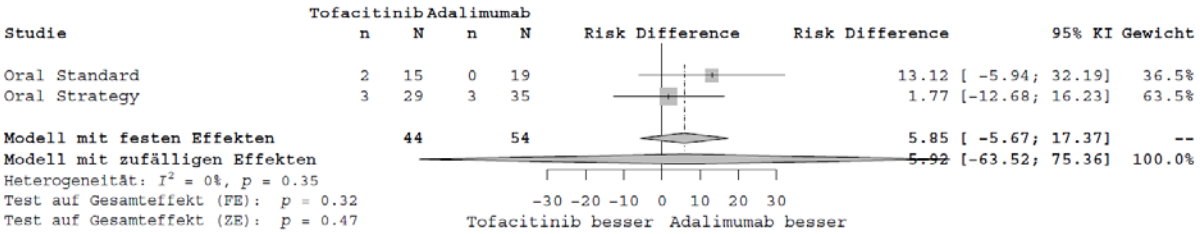


Abbildung 323: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Rheumatoide Arthritis“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Rheumatoide Arthritis“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 3-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Entzündung des Harnweges“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse: Entzündung des Harnweges (PT) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	1/19 (5,3)	2,53 [0,25–25,34], p = 0,429 2,77 [0,23–33,88], p = 0,425 8,07% [-11,85%–27,99%], p = 0,427
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse auf Basis RR			nicht anwendbar

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, PT = *Preferred Term*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

Ergänzende Darstellung der Forest-Plots für die statistisch nicht signifkanten SMQs:

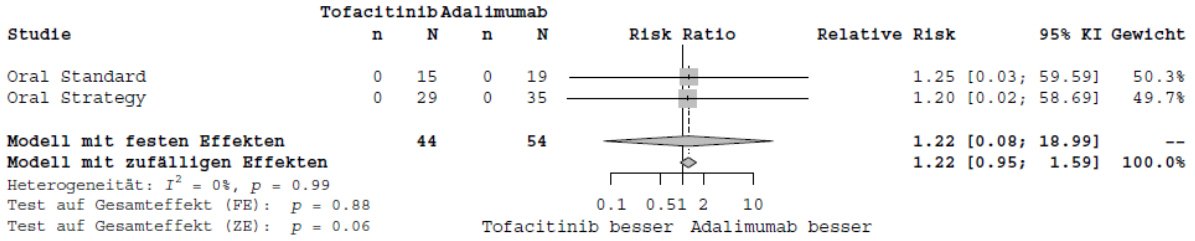


Abbildung 324: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Schwere Erkrankung der Leber“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

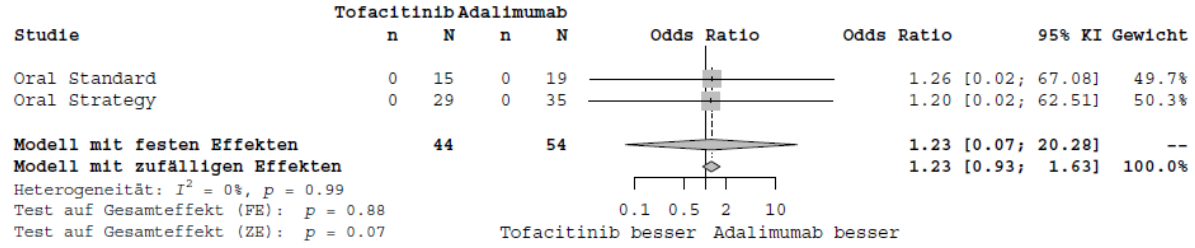


Abbildung 325: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Schwere Erkrankung der Leber“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

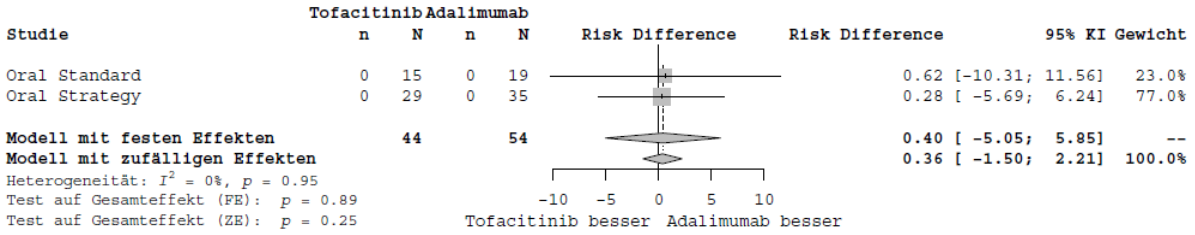


Abbildung 326: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Schwere Erkrankung der Leber“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

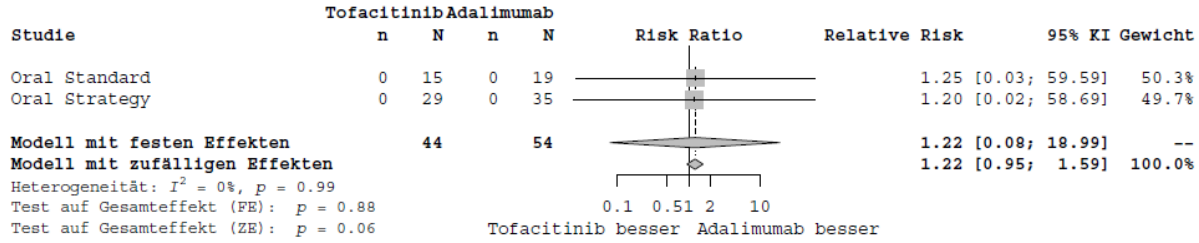


Abbildung 327: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Gastrointestinale Perforation“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

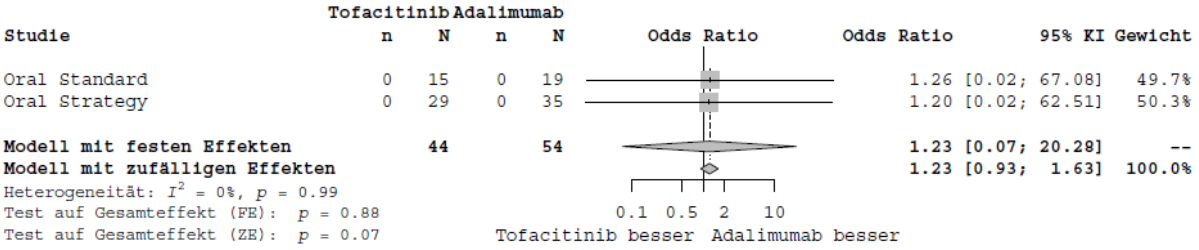


Abbildung 328: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Gastrointestinale Perforation“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

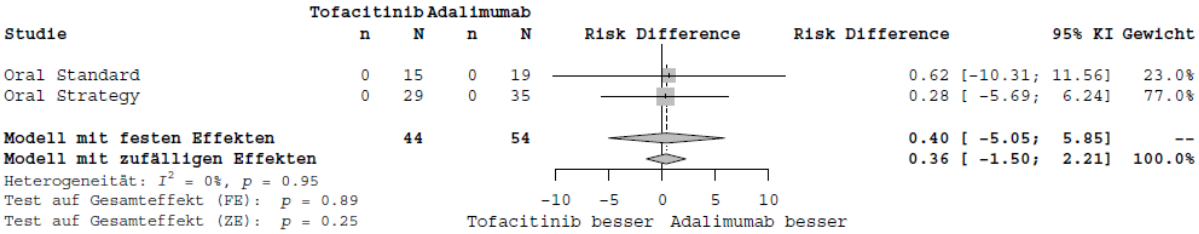


Abbildung 329: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Gastrointestinale Perforation“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

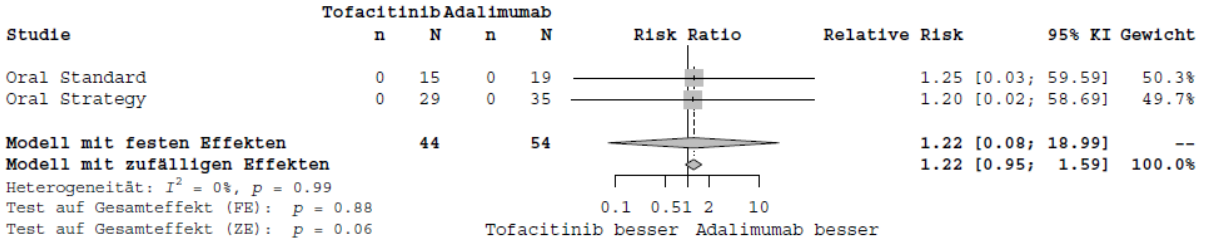


Abbildung 330: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Zytopenien“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

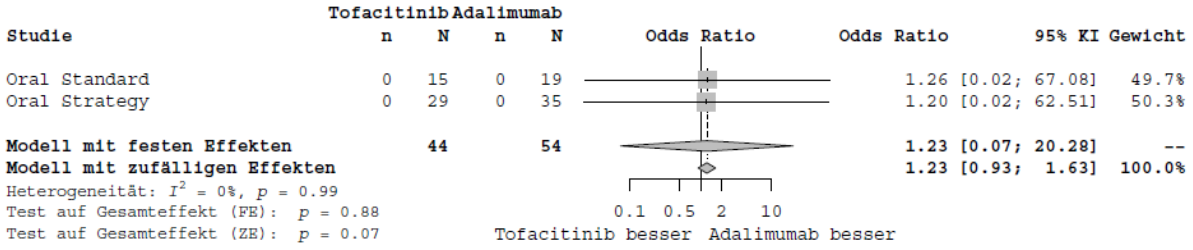


Abbildung 331: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Zytopenien“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

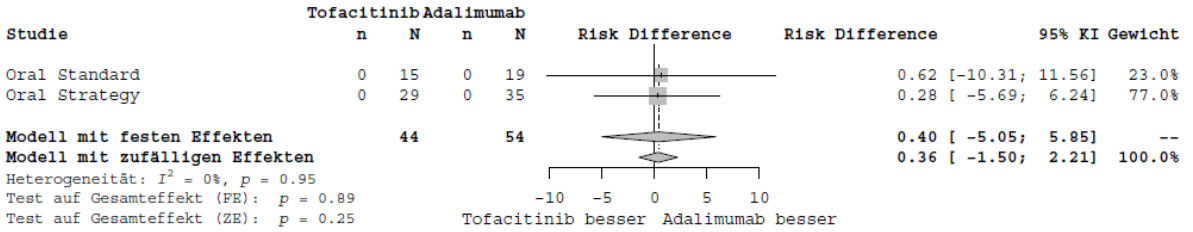


Abbildung 332: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Zytopenien“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

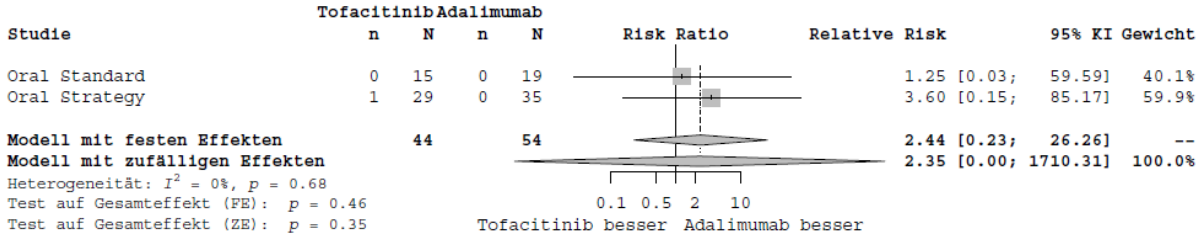


Abbildung 333: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Erythropenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

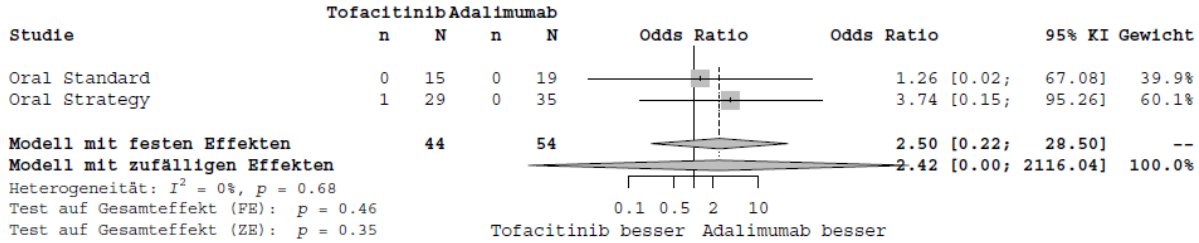


Abbildung 334: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Erythropenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

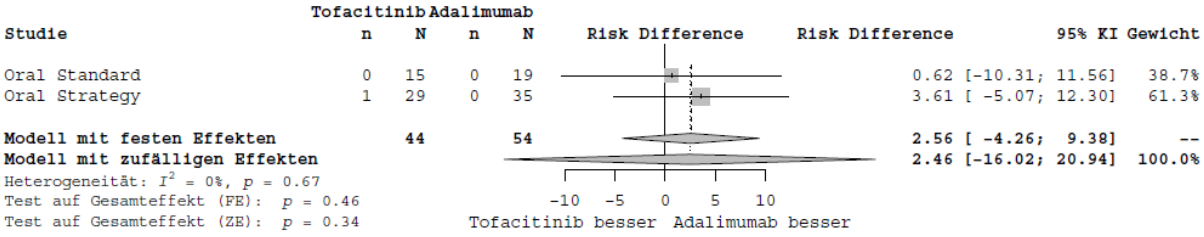


Abbildung 335: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Erythropenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

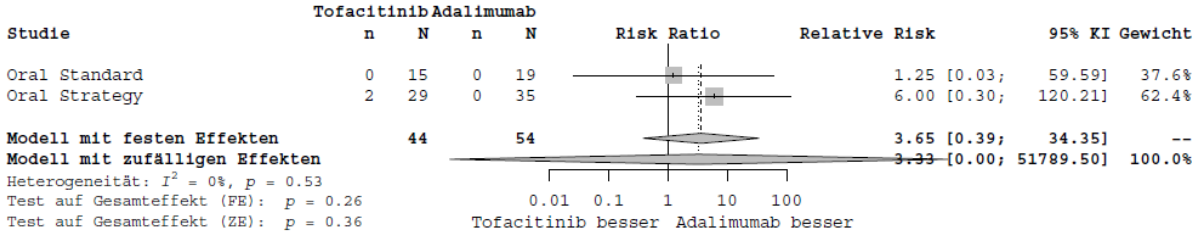


Abbildung 336: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Leukopenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

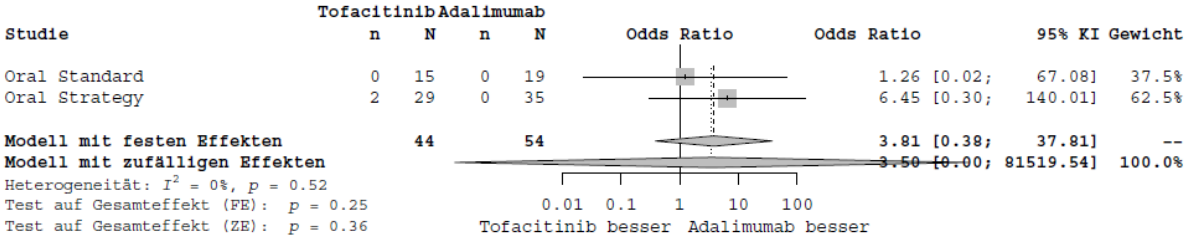


Abbildung 337: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Leukopenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

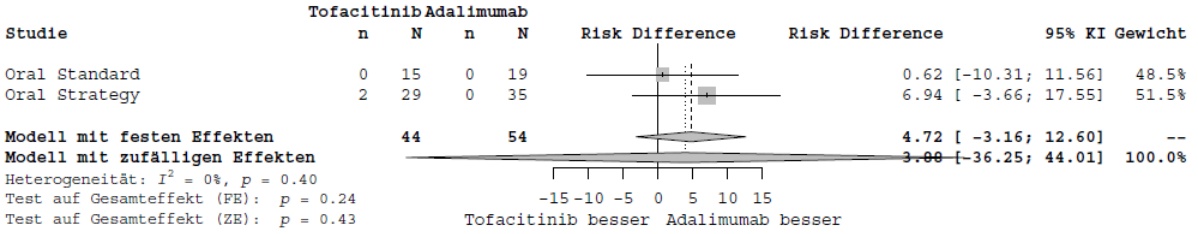


Abbildung 338: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Hämatopoietische Leukopenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

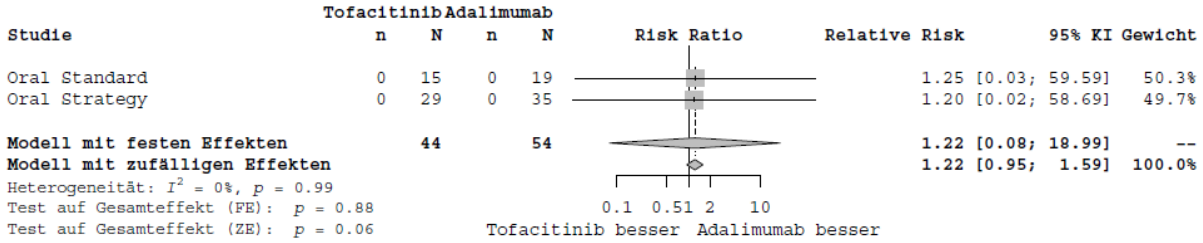


Abbildung 339: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Malignitäten“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

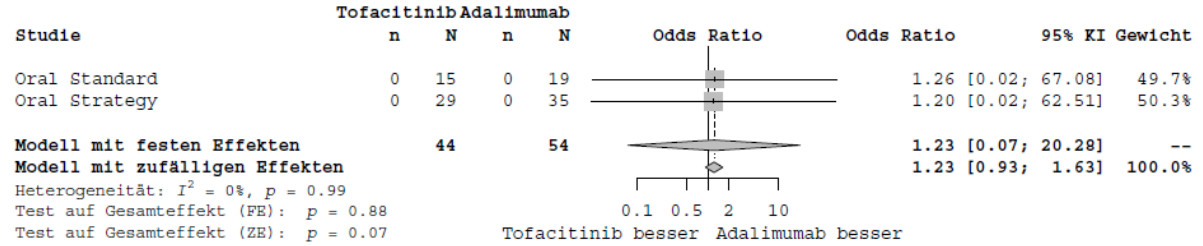


Abbildung 340: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Malignitäten“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

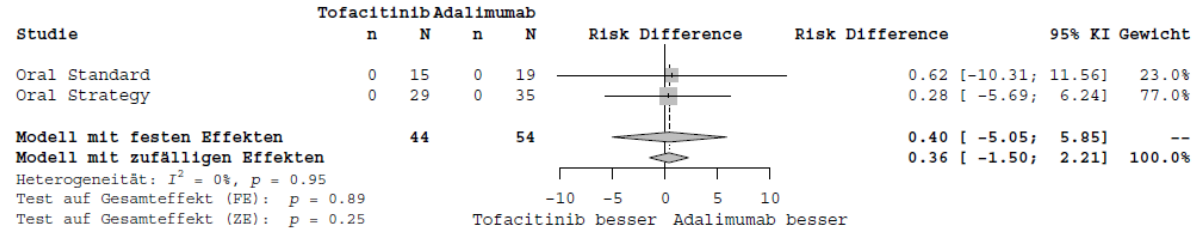


Abbildung 341: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Malignitäten“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

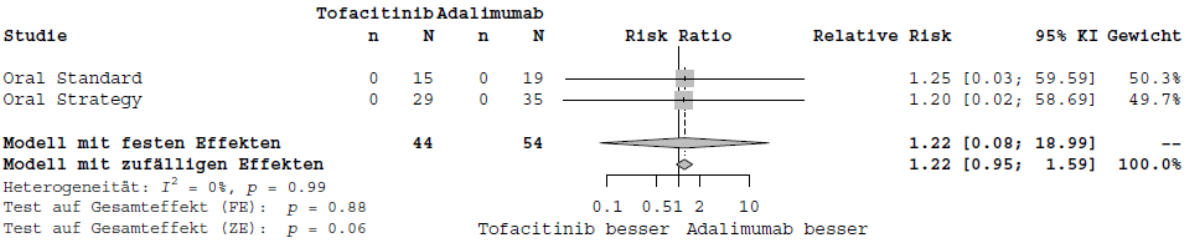


Abbildung 342: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Lymphome“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

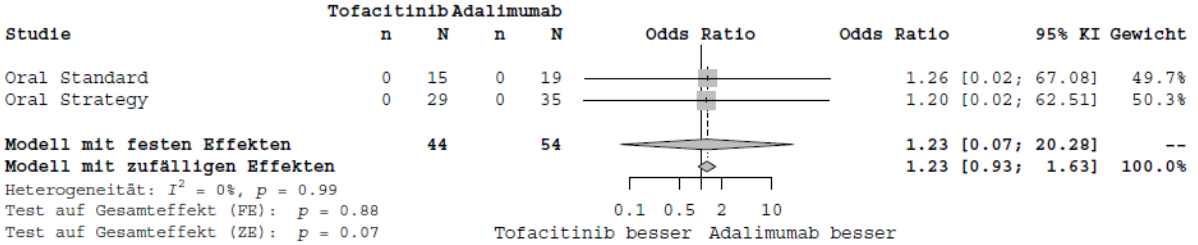


Abbildung 343: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Lymphome“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

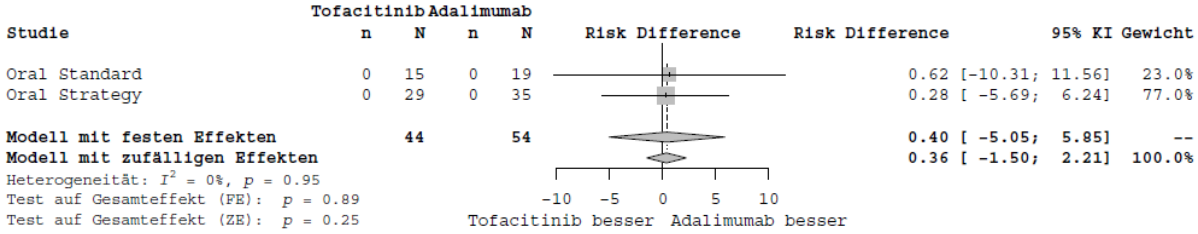


Abbildung 344: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Lymphome“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

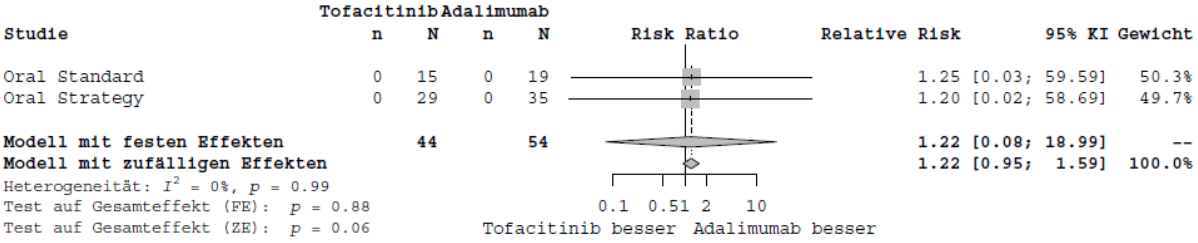


Abbildung 345: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Tumore der Haut“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

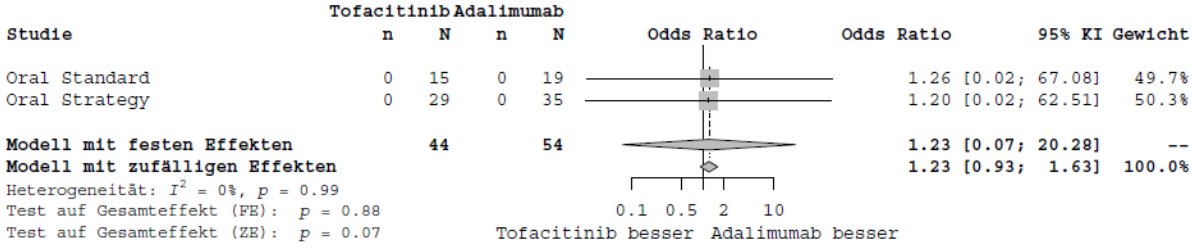


Abbildung 346: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Tumore der Haut“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

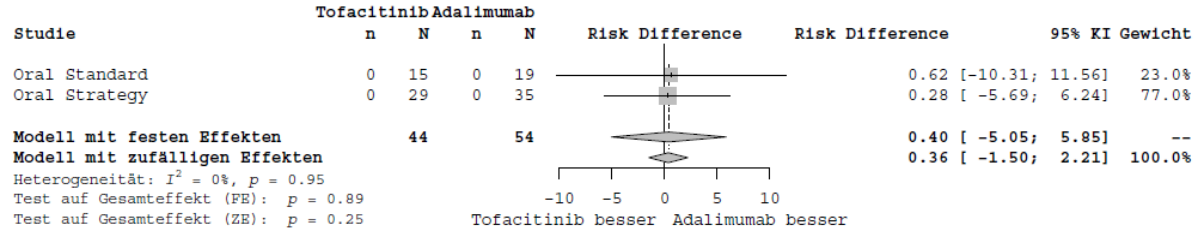


Abbildung 347: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Maligne Tumore der Haut“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

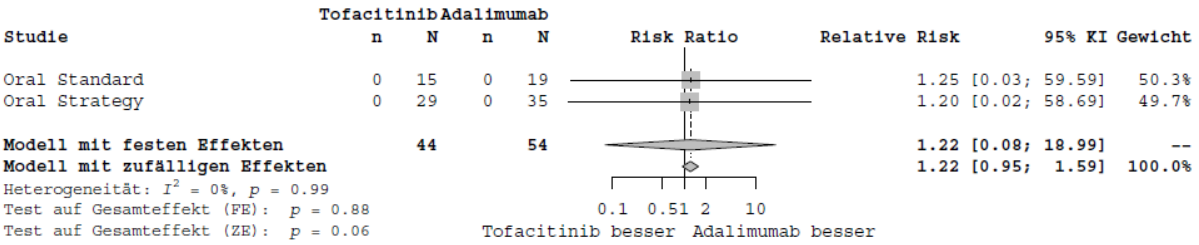


Abbildung 348: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Tumoren der Haut unspezifischer Malignität“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

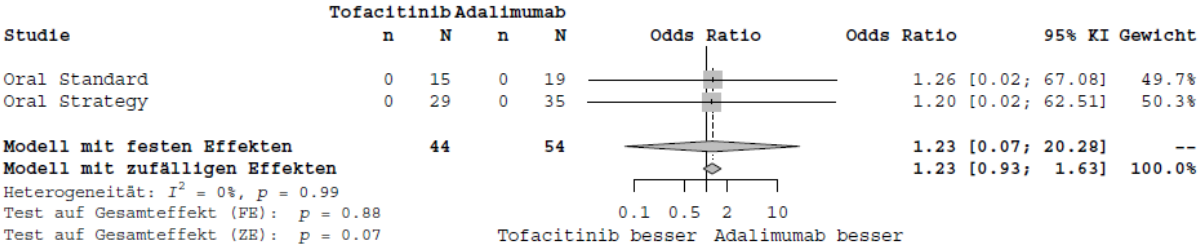


Abbildung 349: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Tumoren der Haut unspezifischer Malignität“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

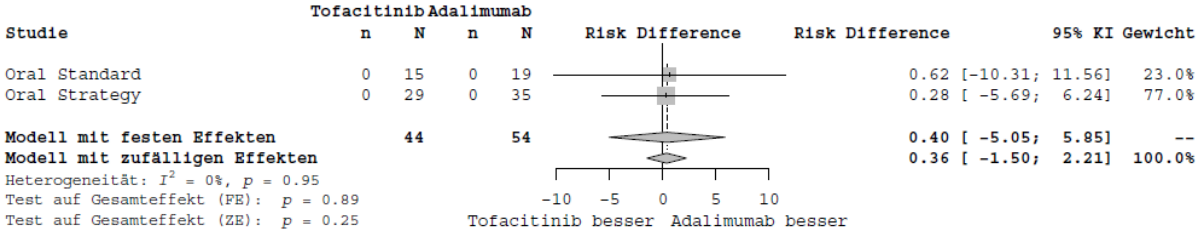


Abbildung 350: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse nach SMQ - Tumoren der Haut unspezifischer Malignität“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

3.1.1.4.3 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

3.1.1.4.3.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-103: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate“

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Schwere Infektionen” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Infections and Infestations,* und die zudem vom Prüfarzt als schwere Ereignisse eingestuft wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Schwere Infektionen” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Infections and Infestations,* und die zudem vom Prüfarzt als schwere Ereignisse eingestuft wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

Tabelle 3-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
„Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	1/19 (5,3)	3,80 [0,44–32,94], p = 0,226 4,50 [0,42–48,53], p = 0,215 14,74% [-7,86%–37,33%], p = 0,201
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			2,92 [0,47–18,27], p = 0,253 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

Die höhere Ereignisrate unter Tofacitinib+MTX in der Studie ORAL STANDARD (20,0 % vs. 5,3 %), konnte in der Studie ORAL STRATEGY (0,0 % vs. 0,0 %) nicht beobachtet werden. Insgesamt ergab sich in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

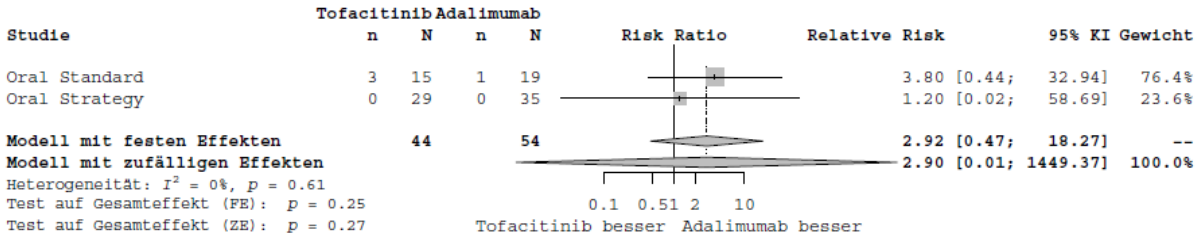


Abbildung 351: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

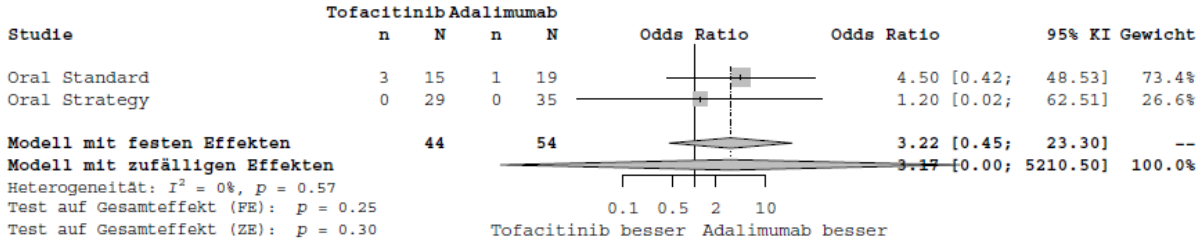


Abbildung 352: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

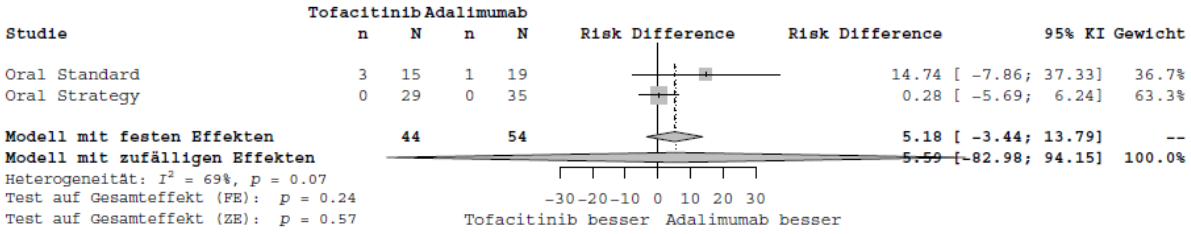


Abbildung 353: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.3.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-106: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Infections and Infestations*. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class* kodiert wurden: • *Infections and Infestations*. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

Tabelle 3-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	8/15 (53,3)	8/19 (42,1)	1,27 [0,62–2,57], p = 0,513 1,57 [0,40–6,14], p = 0,516 11,23% [-22,39%–44,85%], p = 0,513
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	12/35 (34,3)	1,41 [0,78–2,55], p = 0,258 1,79 [0,65–4,91], p = 0,258 13,99% [-10,05%–38,03%], p = 0,254
Meta-Analyse auf Basis RR			1,35 [0,86–2,13], p = 0,194 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigt sich unter Tofacitinib+MTX eine etwas höhere Ereignisrate an jedweden Infektionen und parasitären Erkrankungen als unter Adalimumab+MTX. Jedoch ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

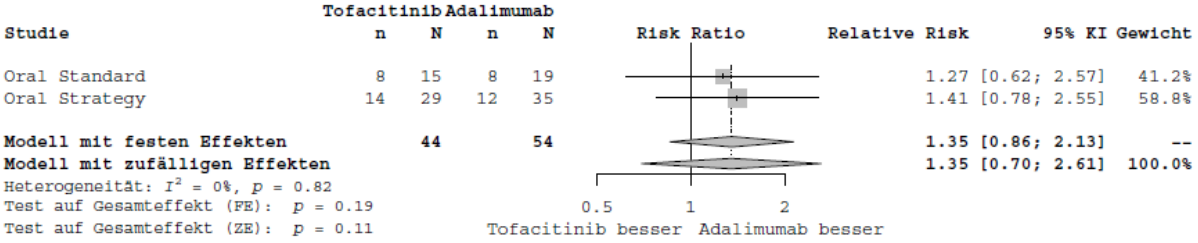


Abbildung 354: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

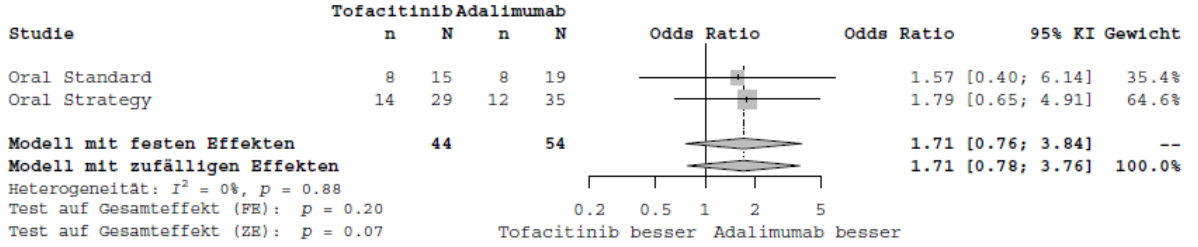


Abbildung 355: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

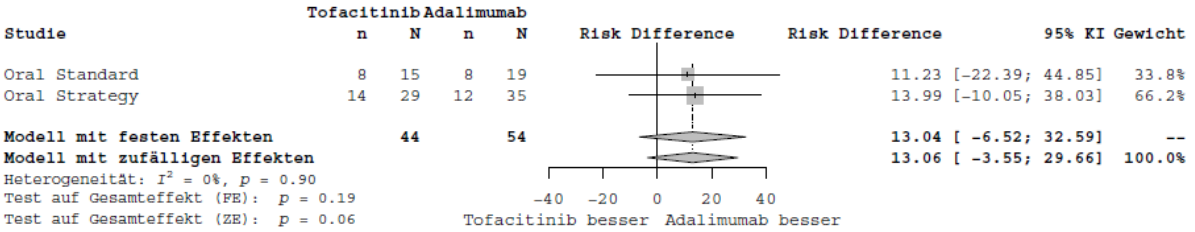


Abbildung 356: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.3.3 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-109: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Herpes Zoster” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class* kodiert wurden: *Infections and Infestations*, und die zudem als Herpes Zoster adjudiziert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Herpes Zoster” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class* kodiert wurden: *Infections and Infestations*, und die zudem als Herpes Zoster adjudiziert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

Tabelle 3-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	1/19 (5,3)	0,42 [0,02–9,55], p = 0,584[a] 0,40 [0,02–10,48], p = 0,581[a] -4,38% [-18,73%–9,98%], p = 0,550[a]
ORAL STRATEGY	1/29 (3,4)	1/35 (2,9)	1,21 [0,08–18,46], p = 0,893 1,21 [0,07–20,30], p = 0,893 0,59% [-8,04%–9,23%], p = 0,893
Meta-Analyse auf Basis RR			0,74 [0,10–5,39], p = 0,763 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX eine vergleichbare Ereignisrate an Herpes Zoster Infektionen. Folglich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

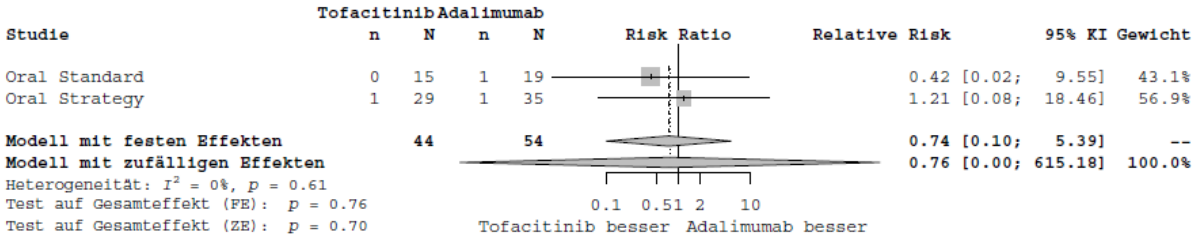


Abbildung 357: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

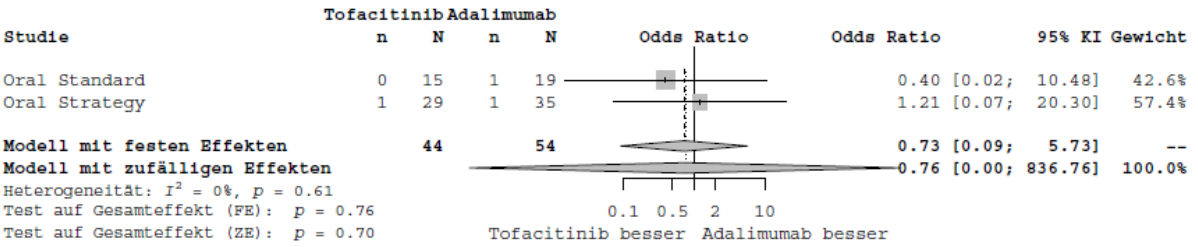


Abbildung 358: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

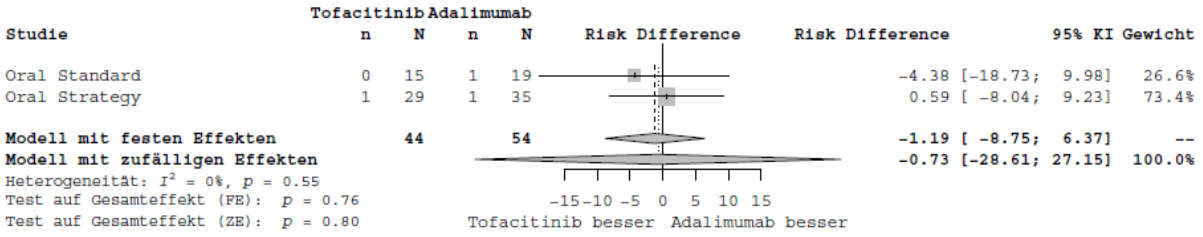


Abbildung 359: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.3.4 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-112: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Tuberkulose” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class* kodiert wurden: *Infections and Infestations*, und die zudem als Tuberkulose adjudiziert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Tuberkulose” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class* kodiert wurden: *Infections and Infestations*, und die zudem als Tuberkulose adjudiziert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

Tabelle 3-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-114: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX jeweils kein Ereignis einer Tuberkulose Infektionen. Folglich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

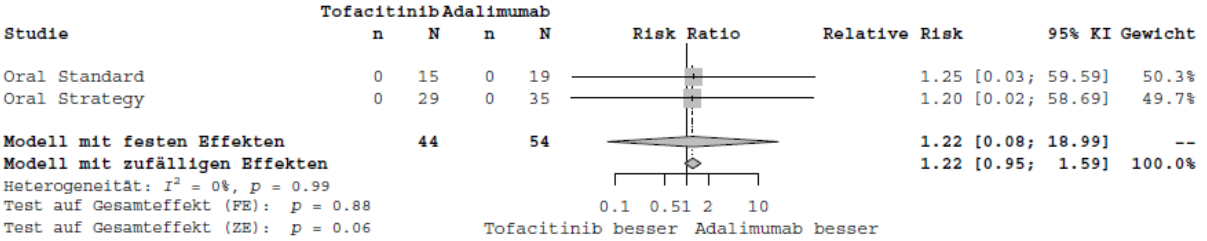


Abbildung 360: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

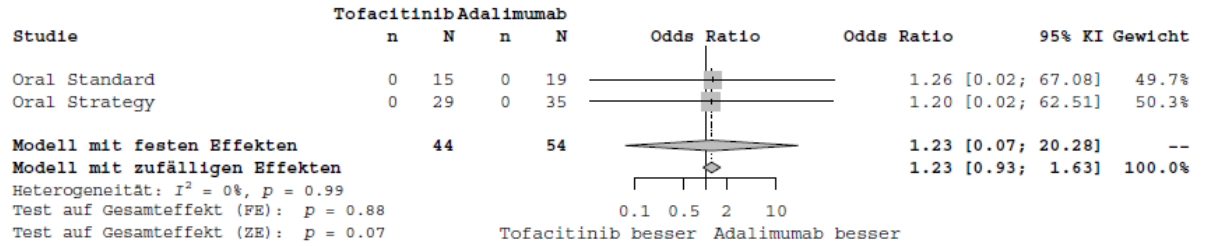


Abbildung 361: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

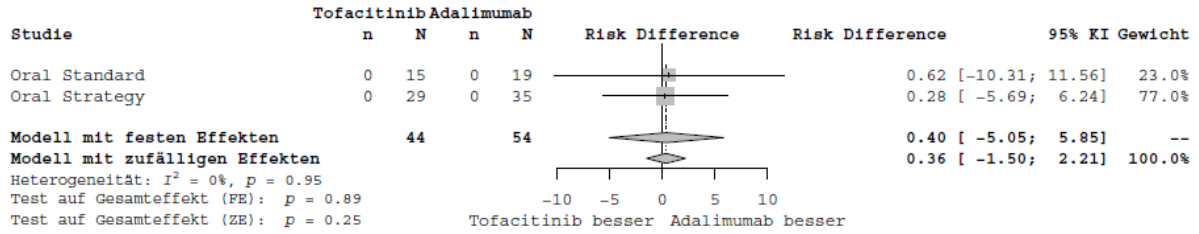


Abbildung 362: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.3.5 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-115: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate“

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Nicht-Melanom Hautkrebs” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class*: *Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl. Cysts and Polyps),* und die mit dem *High Level Group Term*: *Skin Neoplasms Malignant and Unspecified,* und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: *Non Melanoma Skin Cancer-Other* oder *Basal Cell Carcinoma* oder *Squamous Cell Carcinoma* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Nicht-Melanom Hautkrebs” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class*: *Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl. Cysts and Polyps),* und die mit dem *High Level Group Term*: *Skin Neoplasms Malignant and Unspecified,* und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: *Non Melanoma Skin Cancer-Other* oder *Basal Cell Carcinoma* oder *Squamous Cell Carcinoma* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

Tabelle 3-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-117: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigte sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX jeweils kein Ereignis eines Nicht-Melanom Hautkrebs. Folglich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

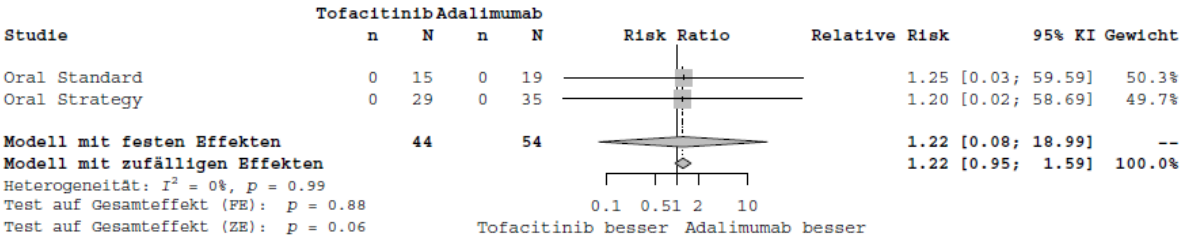


Abbildung 363: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

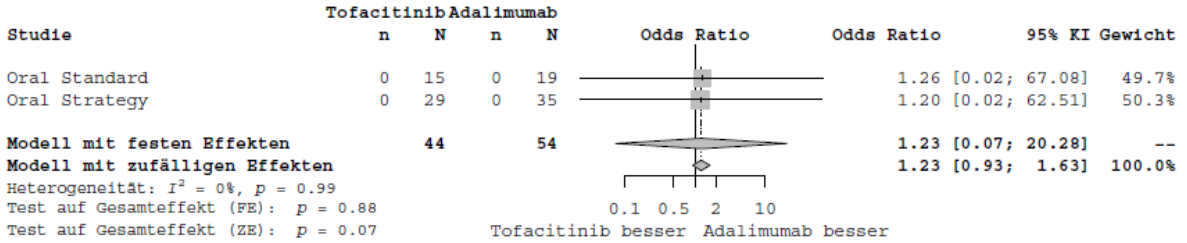


Abbildung 364: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

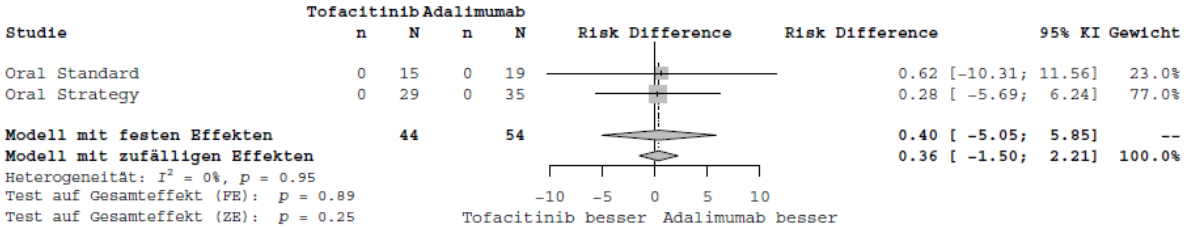


Abbildung 365: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.3.6 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-118: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Gastrointestinale Perforation” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class* kodiert wurden: *Gastrointestinal Disorders*, und die zudem als Gastrointestinales Ereignisse adjudiziert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Gastrointestinale Perforation” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der folgenden MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class* kodiert wurden: *Gastrointestinal Disorders*, und die zudem als Gastrointestinales Ereignisse adjudiziert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

Tabelle 3-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-120: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigten sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX keine Ereignisse hinsichtlich einer gastrointestinalen Perforation. Folglich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

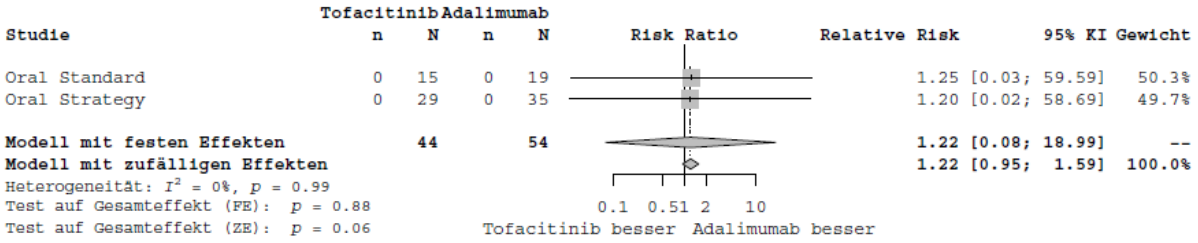


Abbildung 366: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

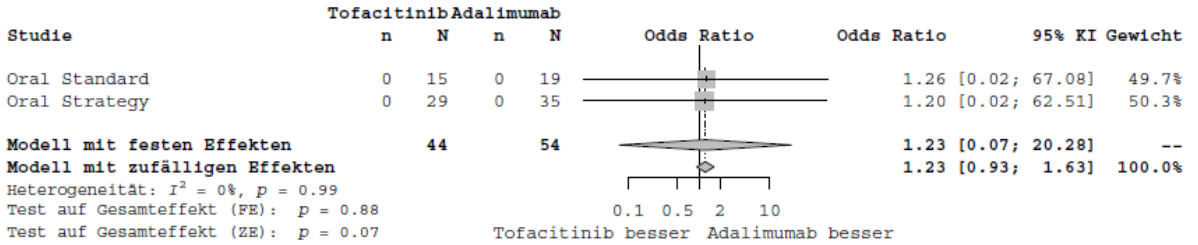


Abbildung 367: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

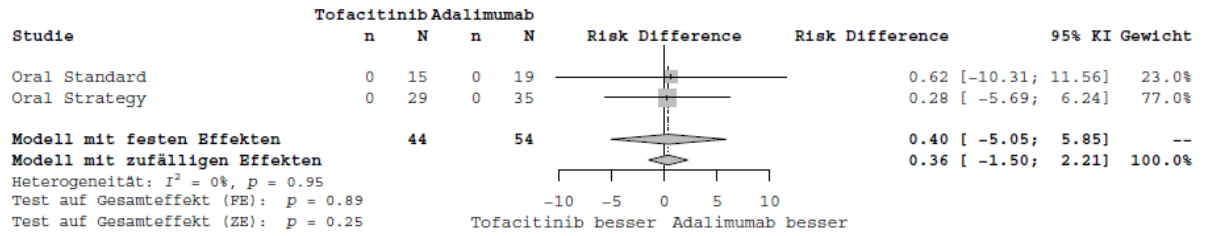


Abbildung 368: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.3.7 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-121: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)” bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Neoplasien (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)” werden alle als unerwünschten Ereignisse gemeldeten Neoplasien zusammengefasst, die NICHT mit einem der folgenden *Preferred Terms* nach MedDRA (Version 13.1) kodiert wurden: *Non Melanoma Skin Cancer-Other* oder *Basal Cell Carcinoma* oder *Squamous Cell Carcinoma*. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Neoplasien (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)” werden alle als unerwünschten Ereignisse gemeldeten Neoplasien zusammengefasst, die NICHT mit einem der folgenden *Preferred Terms* nach MedDRA (Version 19.1) kodiert wurden: *Non Melanoma Skin Cancer-Other* oder *Basal Cell Carcinoma* oder *Squamous Cell Carcinoma*. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

Tabelle 3-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)” bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)" bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs) bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

In den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY zeigten sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX keine Ereignisse hinsichtlich einer Malignität. Folglich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

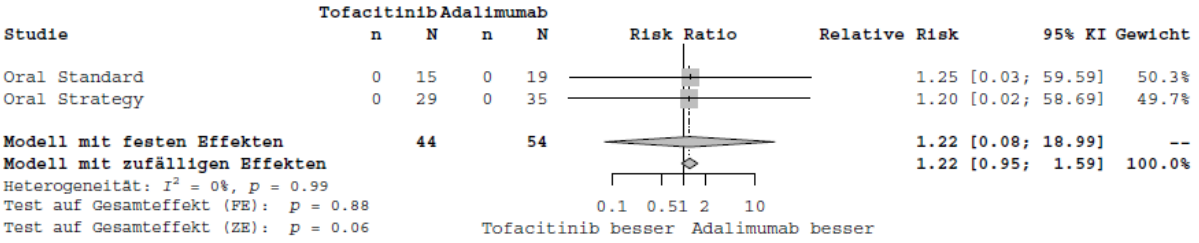


Abbildung 369: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

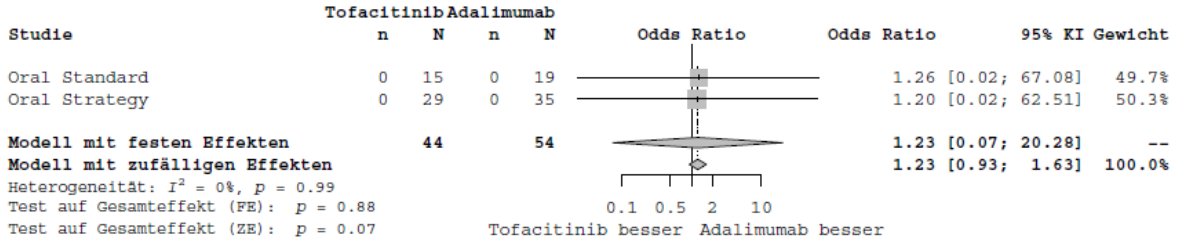


Abbildung 370: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

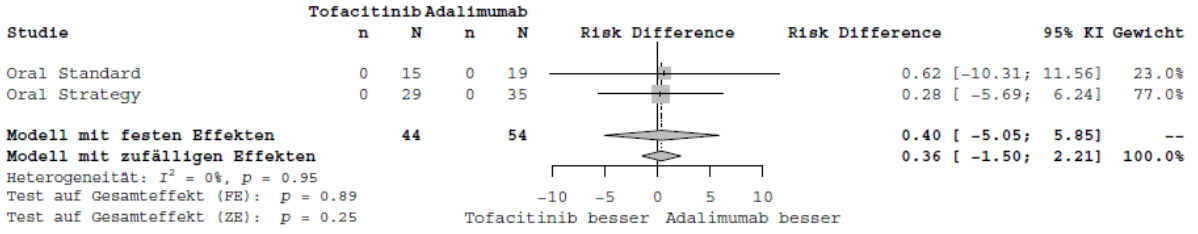


Abbildung 371: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs)“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.3.8 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-124: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Erhöhte Leberwerte” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class*: *Investigations*, und die mit dem *High Level Group Term*: *Hepatobiliary Investigations*, und die mit dem *High Level Term*: *Liver Function Analyses*, und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: *Alanine Aminotransferase Increased* oder *Aspartate Aminotransferase Increased* oder *Blood Alkaline Phosphatase Increased* oder *Liver Function Test Abnormal* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Erhöhte Leberwerte” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class*: *Investigations*, und die mit dem *High Level Group Term*: *Hepatobiliary Investigations*, und die mit dem *High Level Term*: *Liver Function Analyses*, und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: *Alanine Aminotransferase Increased* oder *Aspartate Aminotransferase Increased* oder *Blood Alkaline Phosphatase Increased* oder *Liver Function Test Abnormal* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

Tabelle 3-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	1/15 (6,7)	0/19 (0,0)	3,75 [0,16–85,98], p = 0,408[a] 4,03 [0,15–106,36], p = 0,403[a] 6,88% [-8,96%–22,71%], p = 0,395[a]
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	1/35 (2,9)	2,41 [0,23–25,30], p = 0,462 2,52 [0,22–29,27], p = 0,461 4,04% [-6,71%–14,79%], p = 0,461
Meta-Analyse auf Basis RR			2,85 [0,44–18,52], p = 0,272 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

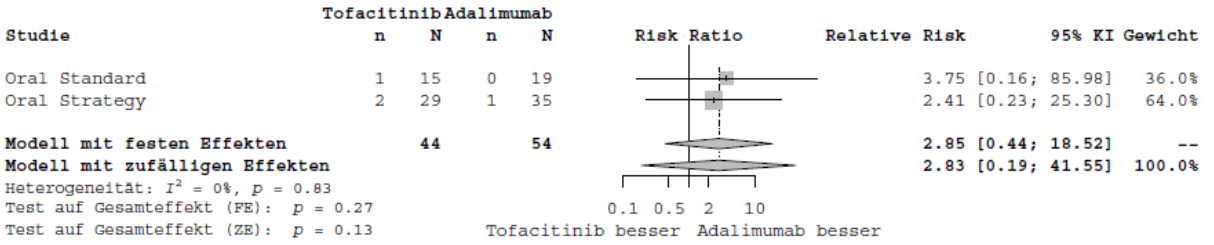


Abbildung 372: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

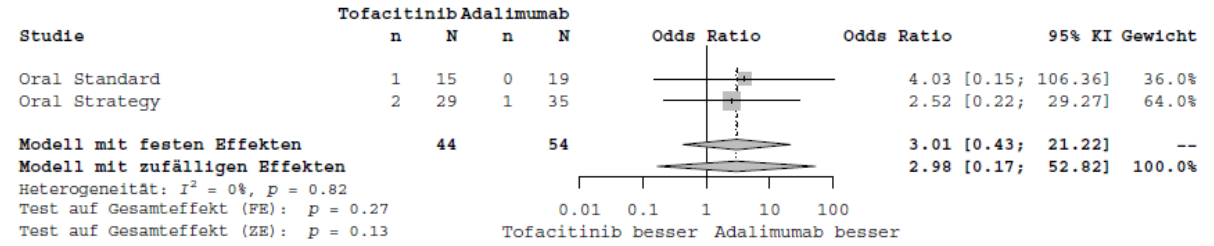


Abbildung 373: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

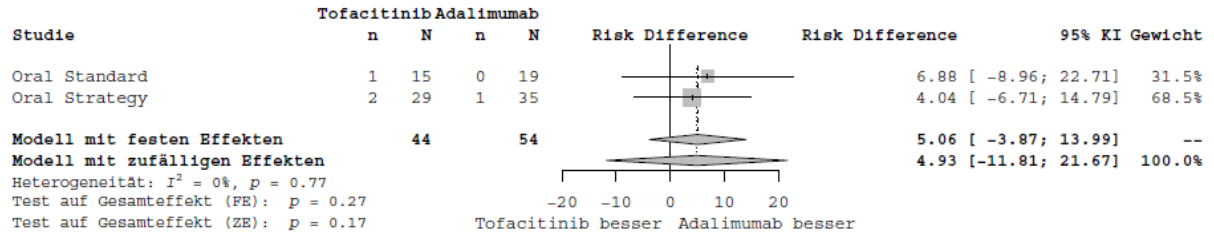


Abbildung 374: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.3.9 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ im Blut bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-127: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ im Blut bis 12 Monate“

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Erhöhte Kreatininwerte im Blut” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class*: *Investigations*, und die mit dem *High Level Group Term*: *Renal and Urinary Tract Investigations and Urinanalyses*, und die mit dem *High Level Term*: *Renal Function Analyses*, und dem folgenden *Preferred Term*: *Blood Creatinine Increased* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Erhöhte Kreatininwerte im Blut” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class*: *Investigations*, und die mit dem *High Level Group Term*: *Renal and Urinary Tract Investigations and Urinanalyses*, und die mit dem *High Level Term*: *Renal Function Analyses*, und dem folgenden *Preferred Term*: *Blood Creatinine Increased* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

Tabelle 3-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ im Blut bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-129: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ im Blut bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

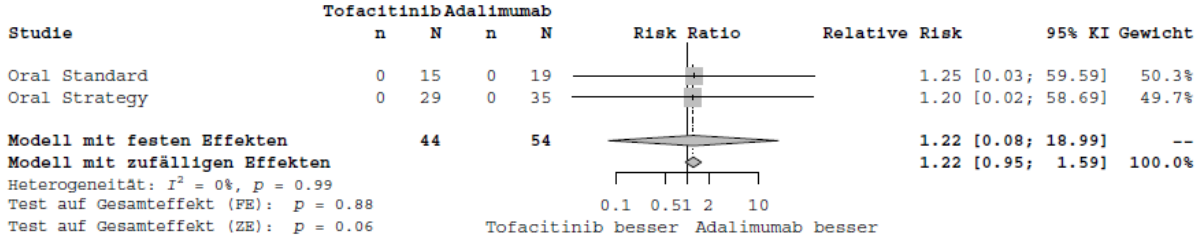


Abbildung 375: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

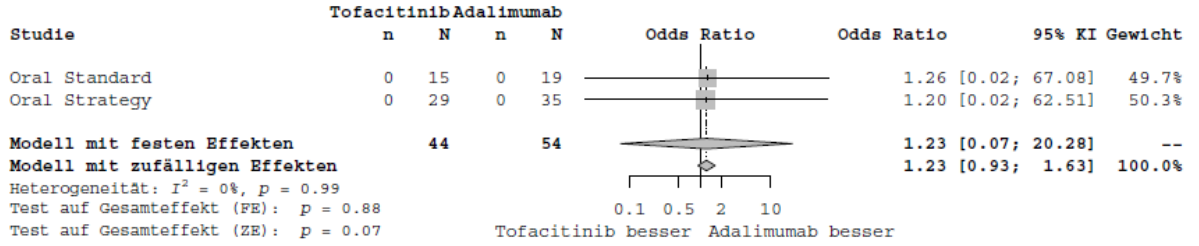


Abbildung 376: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

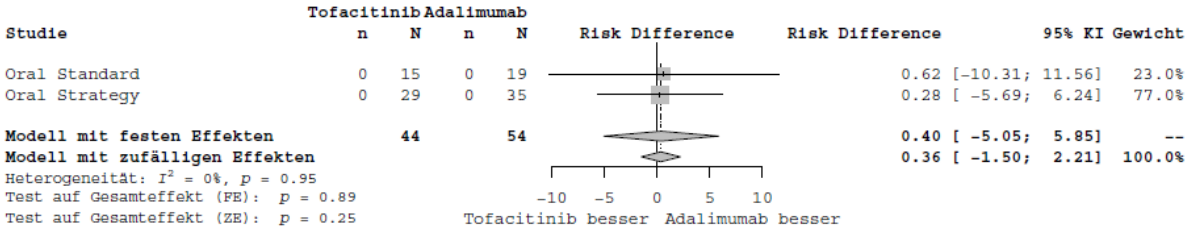


Abbildung 377: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.3.10 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-130: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Neutropenie” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class*: *Investigations*, und die mit dem *High Level Group Term*: *Haematology Investigations (incl. Blood Groups)*, und die mit dem *High Level Term*: *White Blood Cell Analyses*, und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: *Neutrophil Count Decreased* oder *Granulocyte Count Decreased* kodiert wurden, bzw. die mit der *System Organ Class*: *Blood and Lymphatic System Disorders*, und die mit dem *High Level Group Term*: *White Blood Cell Disorders*, und die mit dem *High Level Term*: *Neutropenias* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Neutropenie” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class*: *Investigations*, und die mit dem *High Level Group Term*: *Haematology Investigations (incl. Blood Groups)*, und die mit dem *High Level Term*: *White Blood Cell Analyses*, und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: *Neutrophil Count Decreased* oder *Granulocyte Count Decreased* kodiert wurden, bzw. die mit der *System Organ Class*: *Blood and Lymphatic System Disorders*, und die mit dem *High Level Group Term*: *White Blood Cell Disorders*, und die mit dem *High Level Term*:

Studie	Operationalisierung
	Neutropenias kodiert wurden.
	Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer.
	Fehlende Werte werden nicht ersetzt.
	Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*..

Tabelle 3-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-132: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

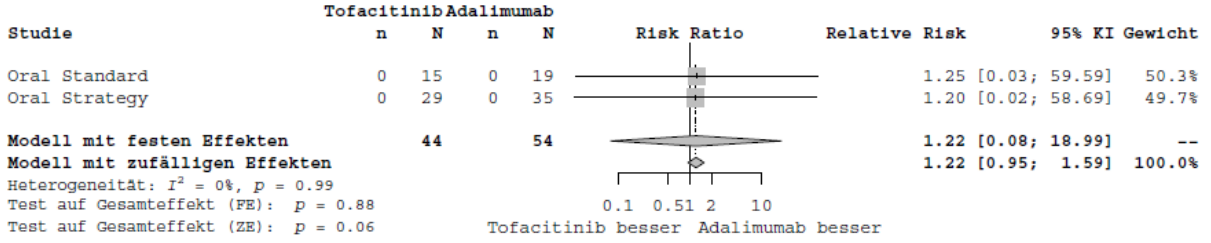


Abbildung 378: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

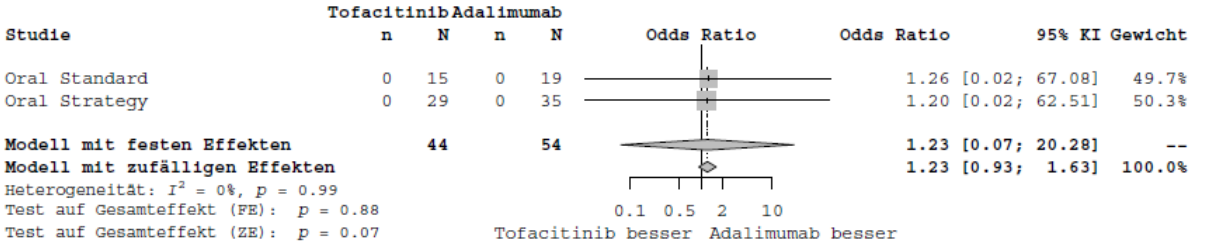


Abbildung 379: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

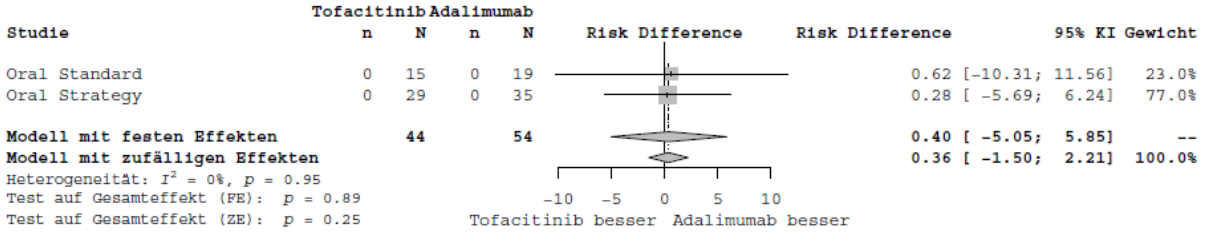


Abbildung 380: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.3.11 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-133: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Lymphopenie” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class*: *Blood and Lymphatic System Disorders* kodiert wurden, bzw. die mit der *System Organ Class*: *Investigations*, und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: *B-Lymphocyte Count Decreased* oder *Lymphocyte Count Decreased* oder *Lymphopenia* oder *T-Lymphocyte Count Decreased* oder *Lymphocytopenia Neonatal* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Lymphopenie” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class*: *Blood and Lymphatic System Disorders* kodiert wurden, bzw. die mit der *System Organ Class*: *Investigations*, und die mit einem der folgenden *Preferred Terms*: *B-Lymphocyte Count Decreased* oder *Lymphocyte Count Decreased* oder *Lymphopenia* oder *T-Lymphocyte Count Decreased* oder *Lymphocytopenia Neonatal* kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

Tabelle 3-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STARTEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	0/35 (0,0)	6,00 [0,30–120,21], p = 0,241[a] 6,45 [0,30–140,01], p = 0,235[a] 6,94% [-3,66%–17,55%], p = 0,199[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			3,65 [0,39–34,35], p = 0,257 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

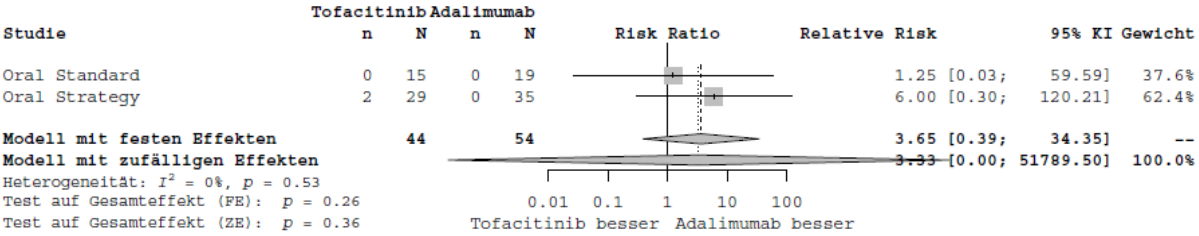


Abbildung 381: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

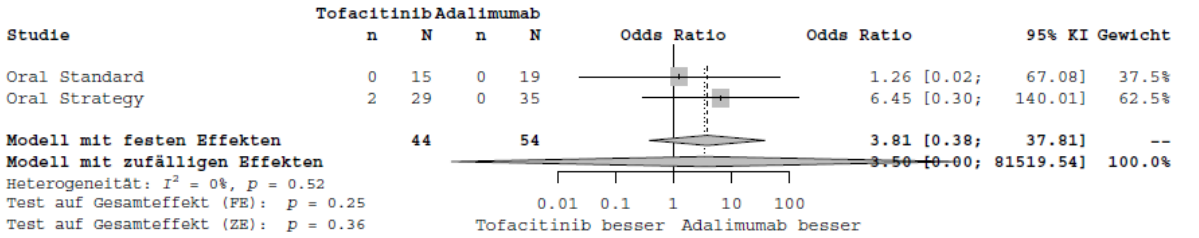


Abbildung 382: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

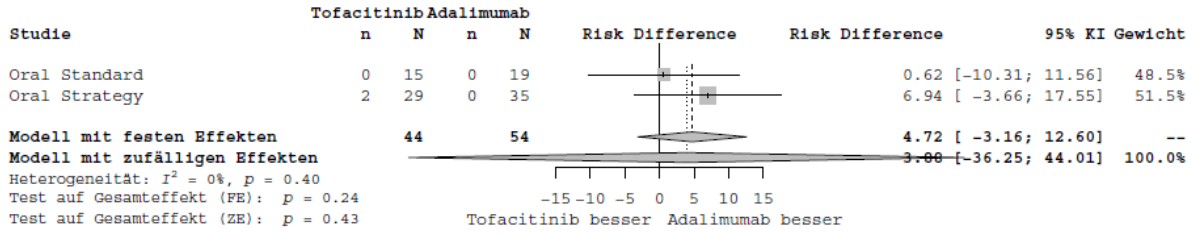


Abbildung 383: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.3.12 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-136: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Unter ”Anämie” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 13.1) *System Organ Class*: *Blood and Lymphatic System Disorders* kodiert wurden, und die mit der standardisierten Abfrage für Anämie (MedDRA *standardized query Haematopoietic Erythropenia* [20000029]) kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.
ORAL STRATEGY	Unter ”Anämie” werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die mit der MedDRA (Version 19.1) *System Organ Class*: *Blood and Lymphatic System Disorders* kodiert wurden, und die mit der standardisierten Abfrage für Anämie (MedDRA *standardized query Haematopoietic Erythropenia* [20000029]) kodiert wurden. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die *Safety-Population*.

Tabelle 3-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-138: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX**	**Adalimumab +MTX**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)**
	Anzahl Responder/N (%)	**Anzahl Responder/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie bis 12 Monate			
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	1/29 (3,4)	0/35 (0,0)	3,60 [0,15–85,17], p = 0,427[a] 3,74 [0,15–95,26], p = 0,425[a] 3,61% [-5,07%–12,30%], p = 0,415[a]
Meta-Analyse auf Basis RR			2,44 [0,23–26,26], p = 0,462 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

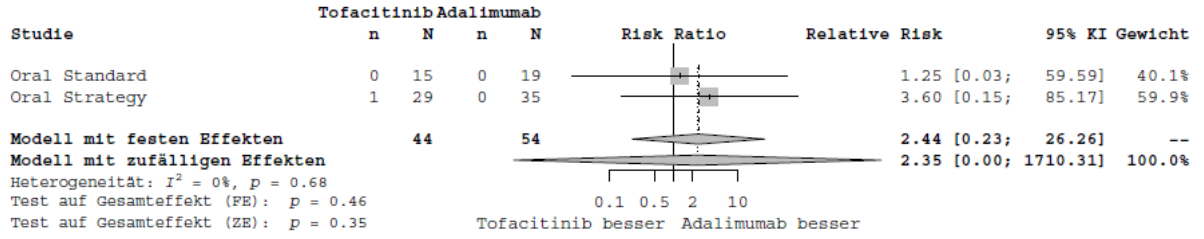


Abbildung 384: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

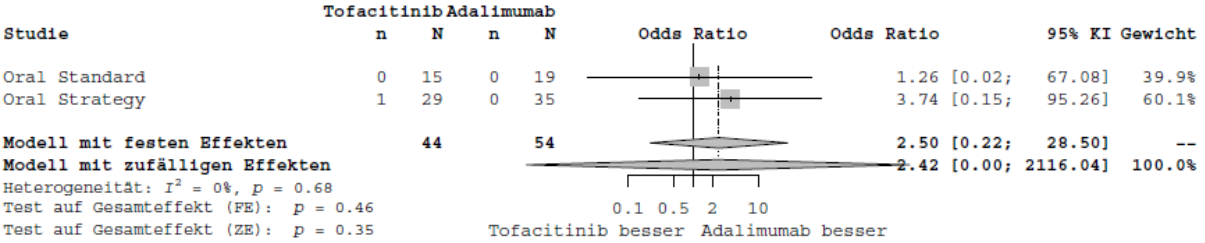


Abbildung 385: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

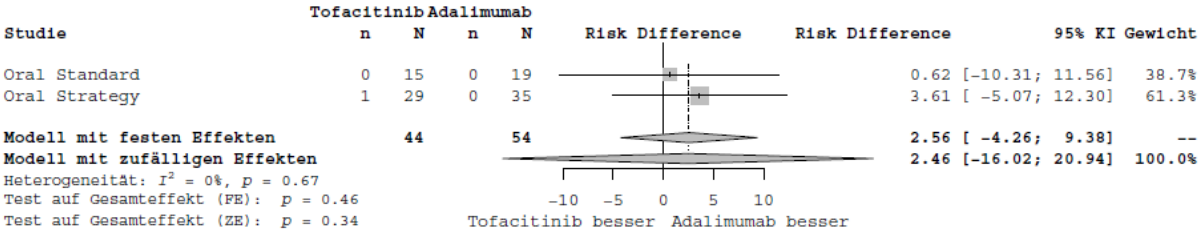


Abbildung 386: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.4 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-139: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Als unerwünschte Ereignisse ("*adverse events*") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("*all causality*"), unerwünschte (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden bereits ab der Einwilligung des Patienten an der Teilnahme der Studie erfasst und mussten an den Sponsor berichtet werden. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA Version 13.1 kodiert. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE: "*serious adverse event*") werden die folgenden Ereignisse bezeichnet, wenn sie sich in Zusammenhang mit der Therapie ereigneten: • Tod • Lebensbedrohliches Ereignis • Stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer stationären Behandlung • Eintritt anhaltender Erwerbsunfähigkeit oder Behinderung • Kongenitale Anomalie und Geburtsfehler Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die Safety-Population.
ORAL STRATEGY	Als unerwünschte Ereignisse ("*adverse events*") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("*all causality*"), unerwünschten (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse begann bereits vor Studienbeginn mit Erhalt der Einverständniserklärung und umfasste den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden bereits ab der Einwilligung des Patienten an der Teilnahme der Studie erfasst und mussten an den Sponsor berichtet werden. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 19.1 kodiert. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE: "*serious adverse event*") werden die folgenden Ereignisse bezeichnet, wenn sie sich in Zusammenhang mit der Therapie ereigneten: • Tod • Lebensbedrohliches Ereignis • Stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer stationären Behandlung

- Eintritt anhaltender Erwerbsunfähigkeit oder Behinderung
- Kongenitale Anomalie und Geburtsfehler

Weiterhin wurden wichtige medizinische Ereignisse als SUEs betrachtet, welche die Patienten gefährdeten oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um einen der oben genannten Folgen zu verhindern. Unabhängig von den bereits genannten Kriterien wurden alle unerwünschten Ereignisse, die der Sponsor als schwerwiegend betrachtete, auch als SUEs dokumentiert.

Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer.

Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Die Analyse erfolgte für die Safety-Population.

Tabelle 3-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bis 12 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten			
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	1/19 (5,3)	2,53 [0,25–25,34], p = 0,429 2,77 [0,23–33,88], p = 0,425 8,07 [-11,85–27,99], p = 0,427
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	1/35 (2,9)	2,41 [0,23–25,30], p = 0,462 2,52 [0,22–29,27], p = 0,461 4,04 [-6,71–14,79], p = 0,461
Meta-Analyse auf Basis RR			2,47 [0,48–12,81], p = 0,281 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zeigte sich weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Ereignisraten ware unter der Behandlung mit Tofacitinib+MTX geringfügig höher.

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

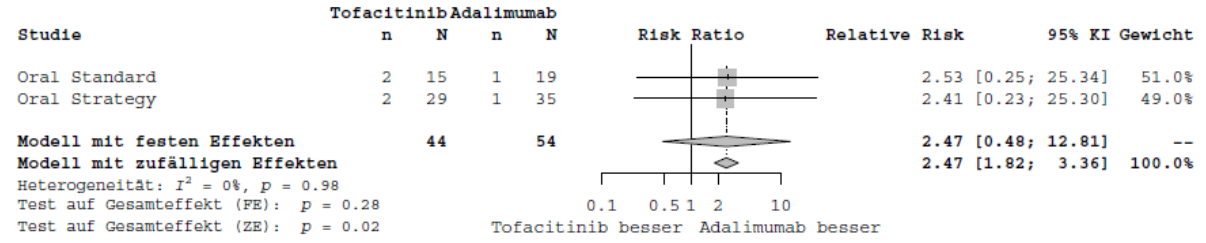


Abbildung 387: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

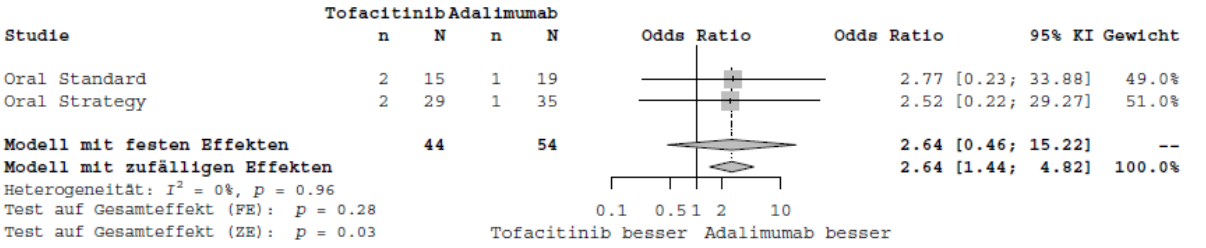


Abbildung 388: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

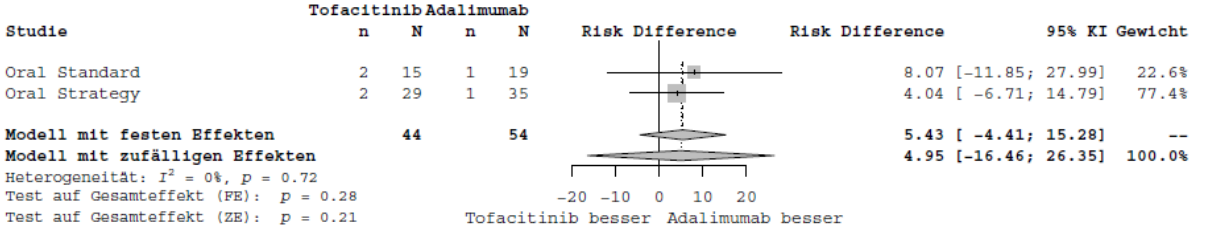


Abbildung 389: Forest-Plot zur Sicherheit („Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.1.1.4.5 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-142: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“

Studie	Operationalisierung
ORAL STANDARD	Als unerwünschte Ereignisse ("*adverse events*") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("*all causality*"), unerwünschten (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 13.1 kodiert. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, berichtet. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die Safety-Population.
ORAL STRATEGY	Als unerwünschte Ereignisse ("*adverse events*") werden jegliche während der Studientherapie auftretenden ("*all causality*"), unerwünschten (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen. Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 19.1 kodiert. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, berichtet. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) für den auf diese Absolutzahlen bezogenen Effektschätzer. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Analyse erfolgte für die Safety-Population.

Tabelle 3-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORAL STANDARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORAL STRATEGY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) jeweils als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es werden alle Patienten der *Safety Population* berücksichtigt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung des Endpunkts folgt den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird folglich für jede Studie als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 3-144: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tofacitinib +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Adalimumab +MTX** **Anzahl Responder/N (%)**	**Behandlungseffekt (Tofacitinib vs. Adalimumab)** **RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten			
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	1/19 (5,3)	3,80 [0,44–32,94], p = 0,226 4,50 [0,42–48,53], p = 0,215 14,74 [-7,86–37,33], p = 0,201
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	3/35 (8,6)	1,21 [0,26–5,53], p = 0,809 1,23 [0,23–6,62], p = 0,809 1,77 [-12,68–16,23], p = 0,810
Meta-Analyse auf Basis RR			1,84 [0,55–6,13], p = 0,319 I^2 = 0 %

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Heterogenität, MTX = Methotrexat, N = Anzahl, OR = *Odds Ratio*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko.

In der Studier ORAL STRATEGY zeigte sich unter Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX eine vergleichbare Ereignisrate an unerwünschten Ereignissen, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten. In der Studie ORAL STANDARD lag diese mit 20,0 % unter Tofacitinib+MTX höher als unter Adalimumab+MTX (5,3 %). Insgesamt ergab sich in keiner der beiden Studien eine statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen.

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

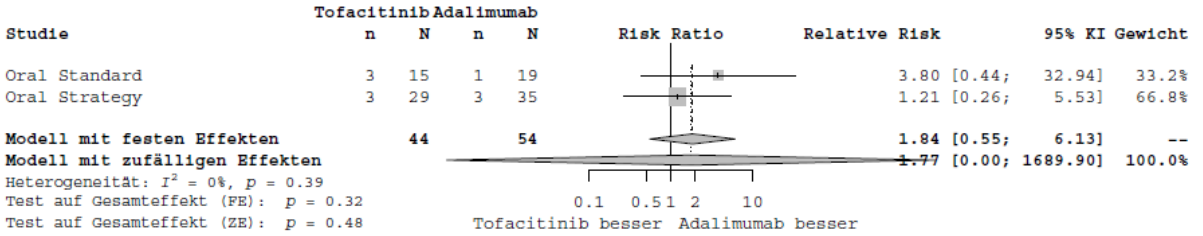


Abbildung 390: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Relatives Risiko (keine Imputation)

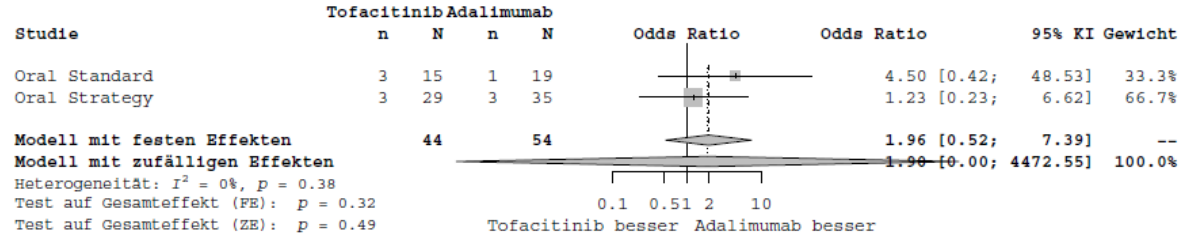


Abbildung 391: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Odds Ratio* (keine Imputation)

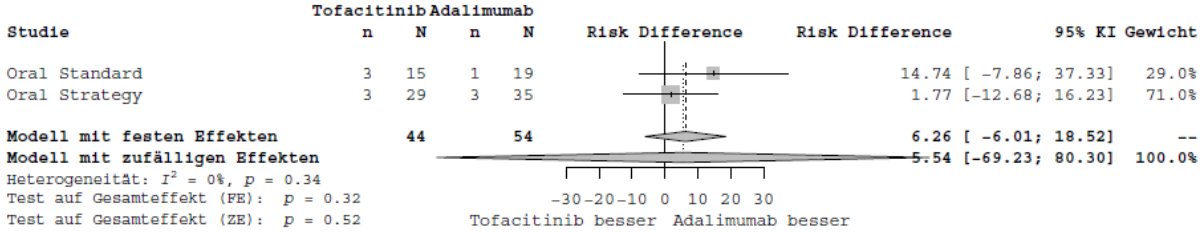


Abbildung 392: Forest-Plot zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Risikodifferenz (keine Imputation)

Wie bereits auf Ebene der Einzelstudien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY, ergab sich auch für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 3.1.

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

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

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

Wie in Abschnitt 1 bereits darauf hingewiesen, umfasst mindestens eine Subgruppenkategorie je Subgruppenanalyse weniger als 10 Patienten. Somit sind die Bedingungen gemäß des aktuellen Methodenpapiers 5.0 für das sinnvolle durchführen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend erfüllt.

Im Abschnitt 3.2.2 können folglich keine definierten Subgruppenanalysen dargestellt werden.

3.2.1 A priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Weder in der Studie ORAL STANDARD noch in der Studie ORAL STRATEGY waren Subgruppenanalysen a priori im Studienbericht/-protokoll bzw. im Statistischen Analyseplan vordefiniert. Folglich können keine a priori definierten Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt werden.

3.2.2 Post hoc definierte Subgruppenanalysen – RCT

Die Durchführung von definierten Subgruppenanalysen war methodisch nicht sinnvoll, weshalb im nachfolgenden keine Interaktions-p-Werte und Subgruppenergebnisse dargestellt werden.

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tofacitinib+MTX erfolgte anhand der zwei randomisierten kontrollierten, doppelblinden Phase-III- (ORAL STANDARD) bzw. Phase-IIIb/IV-Studien (ORAL STRATEGY) mit insgesamt 1.159 erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die zuvor inadäquat auf MTX angesprochen haben. Die relevante Patientenpopulation umfasst mittelschwere bis schwere RA-Patienten, die mit bDMARD vorbehandelt worden sind. Dieses Patientenkollektiv macht insgesamt 98 Patienten aus. In der Studie ORAL STANDARD können 15 Patienten dem Tofacitinib+MTX-Behandlungsarm bzw. 19 Patienten dem Adalimumab+MTX-Behandlungsarm zugeordnet werden. In die Studie ORAL STRATEGY gingen mit 29 Patienten (Tofacitinib+MTX) und 35 Patienten (Adalimumab+MTX) geringfügig mehr Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung in die Studie ein.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX ergaben sich auf Basis der *Nonresponder Imputation* lediglich im körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI). Darüber hinaus konnten statistisch signifikante Unterschiede in den Einzelstudien bzw. der Meta-Analyse im Rahmen der Sensitivitätsanalysen beobachtet werden („Schmerzbeurteilung durch den Patienten“, „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten“ und „HAQ-DI“). Bei den weiteren Endpunkten konnte weder in der Primäranalyse noch in den Sensitivitäsanalysen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden. Die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen werden nachfolgend im Detail beschrieben. Eine Zusammenfassung aller Ergebnisse auf Basis der jeweiligen Primäranalyse findet sich in Tabelle 3-147.

Mortalität

Innerhalb der Auswertungen zu den Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung sind in beiden Studien keine Todesfälle aufgetreten. Folglich ergibt sich hinsichtlich der Todesfälle kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Im Rahmen der Schmerzbeurteilung durch den Patienten mit einer Verbesserung ≥ 10 Punkte zeigte sich auf Basis der *Nonresponder Imputation* weder in den Studien ORAL STANDARD und ORAL STARTEGY noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings konnte für die Sensitivitätsanalyse – keine Imputation in der Studie ORAL STANDARD ein signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX anhand des relativen Risikos (RR = 1,59 (95 %-KI [1,05–2,39]), p = 0,027) sowie der Risikodifferenz (RD = 38,46% (95 %-KI [9,53%–67,39%]), p = 0,009) beobachtet werden. Die insgesamt höheren Responderraten in der Sensitivitätsanalysen spiegelten sich in einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tofacitinib+MTX in der Meta-Analyse wider (RR = 1,33 (95 %-KI [1,05–1,67]), p = 0,016; I^2 = 0 %). In der Sensitivitätsanalyse zum LOCF konnte für alle Effektschätzer in der Studie ORAL STANDARD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX beobachtet werden, während in der Studie ORAL STRATEGY ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden konnte. Die Meta-Analyse zum LOCF ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX (RR = 1,40 [1,10–1,78], p = 0,006).

Hinsichtlich der Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ergab sich innerhalb der Primäranalyse kein Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX in den jeweiligen Einzelstudien sowie auch in der Meta-Analyse. Während sich bei Betrachtung der Sensitivitätsanalyse – keine Imputation in der Studie ORAL STANDARD auf Basis des relativen Risikos (p = 0,047) und der Risikodifferenz (p = 0,031) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX beobachten lies, zeigte sich in der Studie ORAL STRATEGY und auch in der Meta-Analyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch in der Studie ORAL STANDARD konnte anhand des *Odds Ratio*s kein Unterschied festgestellt werden (p = 0,159).

Auch für den körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI; Verbesserung ≥ 0,22 Punkte und Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) zeigte sich auf Basis der *Nonresponder Imputation* kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, jedoch in der Sensitivitätsanalyse – keine Imputation in der Studie ORAL STANDARD für das relative Risiko (jeweils p = 0,042) und die Risikodifferenz (jeweils p = 0,014) sowie auch für die Meta-Analyse (Verbesserung ≥ 0,22 Punkte: p = 0,017; Verbesserung ≥ 0,3 Punkte: p = 0,016) zugunsten von Tofacitinib+MTX. Bezüglich der Sensitivitätsanalyse des LOCF konnte sowohl in der Studie ORAL STANDARD als auch in der Studie ORAL STRATEGY ein statistisch signifikanter Unterschied für alle Effektschätzer zugunsten von Tofacitinib+MTX beobachtet werden. Dieses Ergebnis spiegelte sich auch in der Meta-Analyse wider.

Auf Basis des Schwellenwertes einer Verbesserung ≥ 0,5 Punkte äußerte sich die höhere Responderrate unter Tofacitinib+MTX in den Einzelstudien nicht in einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings ergab sich auf Basis des Pooling ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX im Rahmen der Meta-Analyse (RR = 1,64 (95 %-KI [1,06–2,55]), p = 0,027; I^2 = 0 %). Dieses Ergebnis wurde anhand der Sensitivitätsanalyse – keine Imputation sowie LOCF gestützt, welche jedoch beide bereits auf Ebene der Einzelstudien einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tofacitinib+MTX aufwiesen.

Innerhalb der weiteren Wirksamkeitsparameter zur Morbidität zeigten sich sowohl in der Studie ORAL STANDARD sowie in der Studie ORAL STRATEGY als auch in der Meta-Analyse auf Basis der Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte in beiden Studien und in der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX nachgewiesen werden.

Sicherheit

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Rahmen der Einzelstudien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) bzw. der Meta-Analyse für die jeweiligen Endpunkte zur Sicherheit für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung beobachtet werden.

Auch im Rahmen der Auswertungen nach Systemorganklassen (SOC), *Preferred Term* (PT) und SMQs zeigten sich keine systematischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich für die Systemorganklasse – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes sowie für die unerwünschten Ereignisse nach *Preferred Term* (PT) – Infektionen der oberen Luftwege ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX. Dieser Unterschied konnte jedoch nur in der Studie ORAL STRATEGY und nicht in der Studie ORAL STANDARD beobachtet werden. Hinsichtlich der zugehörigen Meta-Analysen ergaben sich – mit Ausnahme der *Odds Ratio* und der Risikodifferenz für die SOC – Erkrankung des Gastrointestinaltraktes – kein statistisch signifkanter Unterschied. Letzterer zeigte sich jedoch nicht über alle Effektschätzer hinweg. Zudem konnte jeweils kein Unterschied in den zugehörigen schwerwiegenden Ereignissen sowie denen nach Abbruch beobachtet werden.

Auch bei disaggregierter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung zeigte sich innerhalb der einzelnen Studien, wie auch über beide Studien hinweg, keinerlei Muster bzgl. der Art des Ereignisses (siehe Tabelle 3-145 und Tabelle 3-146). Dies bekräftigt ebenfalls noch einmal die Aussage, dass keine systematischen Unterschiede zwischen Tofacitinib+MTX und Adalimumab+MTX vorhanden sind, die den Effekt zuungunsten von Tofacitinib+MTX für die Studienpopulation der Studie ORAL STANDARD begründen könnte.

Tabelle 3-145: Gegenüberstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung der Studie ORAL STANDARD

Studie: ORAL STANDARD – Gesamtpopulation SOC	**Tofacitinib+MTX PT**	**Adalimumab+MTX PT**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Zellulitis septischer Schock	Gallenblasen-Empyem
Abkürzungen: MTX = Methotrexat, PT = *Preferred Term*, SOC = *System Organ Class*.		

Tabelle 3-146: Gegenüberstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung der Studie ORAL STRATEGY

Studie: ORAL STRATEGY – Gesamtpopulation SOC	**Tofacitinib+MTX PT**	**Adalimumab+MTX PT**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Darmverschluss	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Zellulitis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenkolik
Abkürzungen: MTX = Methotrexat, PT = *Preferred Term*, SOC = *System Organ Class*.		

Tabelle 3-147: Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Patienten mit bDMARD-Vorbehandlung der randomisierten kontrollierten Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sowie für die Meta-Analyse

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Morbidität			
DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	1/13 (7,7)	2/19 (10,5)	0,73 [0,07–7,25], p = 0,789 0,71 [0,06–8,73], p = 0,788 -2,83% [-22,84%–17,17%], p = 0,781
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	7/35 (20,0)	0,34 [0,08–1,53], p = 0,162 0,30 [0,06–1,56], p = 0,150 -13,10% [-29,25%–3,04%], p = 0,112
Meta-Analyse			RR = 0,42 [0,12–1,46], p = 0,173 I^2 = 0 %
DAS28-4(ESR) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/13 (15,4)	7/19 (36,8)	0,42 [0,10–1,70], p = 0,223 0,31 [0,05–1,83], p = 0,197 -21,46% [-50,70%–7,79%], p = 0,150
ORAL STRATEGY	6/29 (20,7)	11/35 (31,4)	0,66 [0,28–1,56], p = 0,343 0,57 [0,18–1,79], p = 0,336 -10,74% [-32,04%–10,57%], p = 0,323
Meta-Analyse			RR = 0,57 [0,27–1,19], p = 0,135 I^2 = 0 %
DAS28-4(CRP) < 2,6 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	3/14 (21,4)	4/19 (21,1)	1,02 [0,27–3,84], p = 0,979 1,02 [0,19–5,53], p = 0,979 0,38% [-27,87%–28,63%], p = 0,979
ORAL STRATEGY	7/29 (24,1)	13/35 (37,1)	0,65 [0,30–1,41], p = 0,276 0,54 [0,18–1,61], p = 0,267 -13,00% [-35,34%–9,33%], p = 0,254
Meta-Analyse			RR = 0,73 [0,38–1,43], p = 0,360 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
DAS28-4(CRP) ≤ 3,2 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	8/19 (42,1)	0,68 [0,25–1,81], p = 0,439 0,55 [0,13–2,40], p = 0,427 -13,53% [-45,98%–18,91%], p = 0,414
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	19/35 (54,3)	0,89 [0,55–1,44], p = 0,635 0,79 [0,29–2,11], p = 0,632 -6,01% [-30,57%–18,55%], p = 0,631
Meta-Analyse			RR = 0,83 [0,54–1,29], p = 0,404 I^2 = 0 %
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten (NRI) – Gute Verbesserung			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/13 (15,4)	7/19 (36,8)	0,42 [0,10–1,70], p = 0,223 0,31 [0,05–1,83], p = 0,197 -21,46% [-50,70%–7,79%], p = 0,150
ORAL STRATEGY	6/29 (20,7)	11/35 (31,4)	0,66 [0,28–1,56], p = 0,343 0,57 [0,18–1,79], p = 0,336 -10,74% [-32,04%–10,57%], p = 0,323
Meta-Analyse			RR = 0,57 [0,27–1,19], p = 0,135 I^2 = 0 %
EULAR-Response (ESR) nach 12 Monaten (NRI) – Gute oder moderate Verbesserung			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	7/13 (53,8)	13/19 (68,4)	0,79 [0,44–1,42], p = 0,425 0,54 [0,13–2,31], p = 0,405 -14,57% [-48,80%–19,65%], p = 0,404
ORAL STRATEGY	24/29 (82,8)	31/35 (88,6)	0,93 [0,76–1,15], p = 0,515 0,62 [0,15–2,56], p = 0,508 -5,81% [-23,14%–11,51%], p = 0,511
Meta-Analyse			RR = 0,89 [0,72–1,11], p = 0,305 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten (NRI) – Gute Verbesserung			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	8/19 (42,1)	0,68 [0,25–1,81], p = 0,439 0,55 [0,13–2,40], p = 0,427 -13,53% [-45,98%–18,91%], p = 0,414
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	19/35 (54,3)	0,89 [0,55–1,44], p = 0,635 0,79 [0,29–2,11], p = 0,632 -6,01% [-30,57%–18,55%], p = 0,631
Meta-Analyse			RR = 0,83 [0,54–1,29], p = 0,404 I^2 = 0 %
EULAR-Response (CRP) nach 12 Monaten (NRI) – Gute oder moderate Verbesserung			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	12/19 (63,2)	0,90 [0,51–1,60], p = 0,730 0,78 [0,19–3,19], p = 0,727 -6,02% [-39,82%–27,79%], p = 0,727
ORAL STRATEGY	24/29 (82,8)	30/35 (85,7)	0,97 [0,78–1,20], p = 0,748 0,80 [0,21–3,09], p = 0,746 -2,96% [-20,94%–15,03%], p = 0,747
Meta-Analyse			RR = 0,95 [0,76–1,18], p = 0,638 I^2 = 0 %
ACR70 Response nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	1/19 (5,3)	2,71 [0,27–27,05], p = 0,395 3,00 [0,24–36,88], p = 0,391 9,02% [-11,88%–29,92%], p = 0,397
ORAL STRATEGY	5/29 (17,2)	8/35 (22,9)	0,75 [0,28–2,06], p = 0,582 0,70 [0,20–2,44], p = 0,579 -5,62% [-25,17%–13,94%], p = 0,574
Meta-Analyse			RR = 0,96 [0,39–2,34], p = 0,928 I^2 = 1 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
ACR50 Response nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	7/19 (36,8)	0,97 [0,39–2,42], p = 0,947 0,95 [0,23–4,01], p = 0,947 -1,13% [-34,30%–32,05%], p = 0,947
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	15/35 (42,9)	1,13 [0,66–1,93], p = 0,664 1,24 [0,46–3,35], p = 0,665 5,42% [-19,07%–29,91%], p = 0,664
Meta-Analyse			RR = 1,08 [0,68–1,72], p = 0,749 I^2 = 0 %
ACR/EULAR-Remission nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	3/19 (15,8)	0,90 [0,17–4,71], p = 0,905 0,89 [0,13–6,18], p = 0,905 -1,50 [-26,10–23,09], p = 0,905
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	3/35 (8,6)	0,17 [0,01–3,19], p = 0,237[a] 0,16 [0,01–3,18], p = 0,228 -8,06 [-18,76–2,65], p = 0,140
Meta-Analyse			RR = 0,50 [0,13–1,97], p = 0,319 I^2 = 1 %
SDAI ≤ 3,3 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,36 [0,22–8,50], p = 0,744 1,42 [0,17–11,51], p = 0,744 3,76% [-19,18%–26,70%], p = 0,748
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	6/35 (17,1)	0,40 [0,09–1,84], p = 0,241 0,36 [0,07–1,93], p = 0,232 -10,25% [-25,77%–5,28%], p = 0,196
Meta-Analyse			RR = 0,63 [0,20–1,94], p = 0,421 I^2 = 1 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
SDAI ≤ 11 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	6/19 (31,6)	0,90 [0,31–2,61], p = 0,853 0,87 [0,19–3,92], p = 0,853 -3,01% [-34,58%–28,57%], p = 0,852
ORAL STRATEGY	15/29 (51,7)	20/35 (57,1)	0,91 [0,57–1,43], p = 0,667 0,80 [0,30–2,16], p = 0,665 -5,42% [-29,91%–19,07%], p = 0,664
Meta-Analyse			RR = 0,91 [0,59–1,38], p = 0,645 I^2 = 0 %
CDAI ≤ 2,8 (Remission) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,36 [0,22–8,50], p = 0,744 1,42 [0,17–11,51], p = 0,744 3,76% [-19,18%–26,70%], p = 0,748
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	5/35 (14,3)	0,72 [0,19–2,78], p = 0,638 0,69 [0,15–3,18], p = 0,636 -3,94% [-19,98%–12,10%], p = 0,630
Meta-Analyse			RR = 0,90 [0,31–2,62], p = 0,842 I^2 = 0 %
CDAI ≤ 10 (Krankheitsaktivität) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	6/19 (31,6)	0,90 [0,31–2,61], p = 0,853 0,87 [0,19–3,92], p = 0,853 -3,01% [-34,58%–28,57%], p = 0,852
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	20/35 (57,1)	0,84 [0,53–1,36], p = 0,485 0,70 [0,26–1,88], p = 0,480 -8,87% [-33,35%–15,62%], p = 0,478
Meta-Analyse			RR = 0,86 [0,55–1,33], p = 0,493 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	9/14 (64,3)	8/19 (42,1)	1,53 [0,79–2,94], p = 0,206 2,47 [0,60–10,27], p = 0,212 22,18% [-11,33%–55,69%], p = 0,195
ORAL STRATEGY	22/29 (75,9)	22/35 (62,9)	1,21 [0,87–1,67], p = 0,260 1,86 [0,62–5,54], p = 0,267 13,00% [-9,33%–35,34%], p = 0,254
Meta-Analyse			RR = 1,29 [0,96–1,74], p = 0,096 I^2 = 0 %
Schmerzbeurteilung durch den Patienten (VAS) nach 12 Monaten (NRI)			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	69,1±14,23 27,9±20,18	48,9±24,31 22,5±18,56	-9,72 [-30,61;11,18] p = 0,357
ORAL STRATEGY	63,2±20,21 29,8±21,31	58,5±25,80 25,3±20,92	2,24 [-9,75;14,24] p = 0,713
Meta-Analyse			-0,70 [-11,39;9,99] p = 0,898 I^2 = 0 %
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	9/14 (64,3)	10/19 (52,6)	1,22 [0,69–2,18], p = 0,498 1,62 [0,39–6,68], p = 0,504 11,65% [-22,02%–45,33%], p = 0,498
ORAL STRATEGY	20/29 (69,0)	24/35 (68,6)	1,01 [0,72–1,40], p = 0,973 1,02 [0,35–2,95], p = 0,973 0,39% [-22,41%–23,20%], p = 0,973
Meta-Analyse			RR = 1,07 [0,80–1,42], p = 0,664 I^2 = 0 %
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PatGA) nach 12 Monaten			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	68,5±19,29 28,9±22,02	54,1±22,68 20,8±16,90	-0,62 [-19,93;18,70] p = 0,950
ORAL STRATEGY	65,6±19,34 31,2±22,05	60,4±27,51 27,5±20,61	0,71 [-10,91;12,32] p = 0,904
Meta-Analyse			0,37 [-9,85;10,58] p = 0,944 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) (Verbesserung ≥ 10 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	13/19 (68,4)	0,84 [0,48–1,44], p = 0,519 0,62 [0,15–2,58], p = 0,507 -11,28% [-44,58%–22,02%], p = 0,507
ORAL STRATEGY	22/29 (75,9)	31/35 (88,6)	0,86 [0,68–1,09], p = 0,201 0,41 [0,11–1,56], p = 0,188 -12,71% [-31,52%–6,10%], p = 0,185
Meta-Analyse			RR = 0,85 [0,68–1,07], p = 0,166 I^2 = 0 %
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGA) nach 12 Monaten			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	67,7±15,72 17,9±17,29	58,5±11,24 20,8±13,11	-6,45 [-24,23;11,33] p = 0,472
ORAL STRATEGY	61,0±20,27 23,2±19,40	59,3±20,46 16,3±13,74	6,98 [-2,29;16,24] p = 0,139
Meta-Analyse			4,17 [-4,32;12,66] p = 0,336 I^2 = 37 %
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	3/14 (21,4)	5/19 (26,3)	0,81 [0,23–2,85], p = 0,748 0,76 [0,15–3,92], p = 0,746 -4,89% [-34,11%–24,34%], p = 0,743
ORAL STRATEGY	9/29 (31,0)	12/35 (34,3)	0,91 [0,44–1,84], p = 0,783 0,86 [0,30–2,47], p = 0,783 -3,25% [-26,29%–19,79%], p = 0,782
Meta-Analyse			RR = 0,88 [0,47–1,63], p = 0,685 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke (68) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,36 [0,22–8,50], p = 0,744 1,42 [0,17–11,51], p = 0,744 3,76% [-19,18%–26,70%], p = 0,748
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
Anzahl geschwollener Gelenke (28) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	6/19 (31,6)	1,13 [0,43–2,97], p = 0,803 1,20 [0,28–5,18], p = 0,803 4,14% [-28,53%–36,80%], p = 0,804
ORAL STRATEGY	12/29 (41,4)	19/35 (54,3)	0,76 [0,45–1,29], p = 0,315 0,59 [0,22–1,61], p = 0,305 -12,91% [-37,27%–11,46%], p = 0,299
Meta-Analyse			RR = 0,85 [0,53–1,35], p = 0,481 I^2 = 0 %
Anzahl geschwollener Gelenke (66) ≤ 1 nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	4/14 (28,6)	5/19 (26,3)	1,09 [0,35–3,32], p = 0,885 1,12 [0,24–5,25], p = 0,886 2,26% [-28,60%–33,11%], p = 0,886
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
FACIT-F (Verbesserung ≥ 4 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	7/14 (50,0)	11/19 (57,9)	0,86 [0,45–1,65], p = 0,658 0,73 [0,18–2,91], p = 0,653 -7,89% [-42,23%–26,44%], p = 0,652
ORAL STRATEGY	17/29 (58,6)	20/35 (57,1)	1,03 [0,67–1,56], p = 0,905 1,06 [0,39–2,88], p = 0,905 1,48% [-22,81%–25,77%], p = 0,905
Meta-Analyse			RR = 0,97 [0,68–1,38], p = 0,869 I^2 = 0 %
HAQ-DI (Verbesserung≥ 0,22 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	7/19 (36,8)	1,55 [0,74–3,26], p = 0,247 2,29 [0,56–9,37], p = 0,251 20,30% [-13,50%–54,10%], p = 0,239
ORAL STRATEGY	20/29 (69,0)	19/35 (54,3)	1,27 [0,86–1,88], p = 0,229 1,87 [0,67–5,24], p = 0,233 14,68% [-8,90%–38,26%], p = 0,222
Meta-Analyse			RR = 1,34 [0,95–1,09], p = 0,098 I^2 = 0 %
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,3 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	7/19 (36,8)	1,55 [0,74–3,26], p = 0,247 2,29 [0,56–9,37], p = 0,251 20,30% [-13,50%–54,10%], p = 0,239
ORAL STRATEGY	18/29 (62,1)	16/35 (45,7)	1,36 [0,86–2,15], p = 0,192 1,94 [0,71–5,30], p = 0,194 16,35% [-7,82%–40,53%], p = 0,185
Meta-Analyse			RR = 1,41 [0,96–2,09], p = 0,083 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
HAQ-DI (Verbesserung ≥ 0,5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	5/19 (26,3)	2,17 [0,90–5,23], p = 0,084 3,73 [0,86–16,25], p = 0,079 30,83% [-1,79%–63,45%], p = 0,064
ORAL STRATEGY	17/29 (58,6)	14/35 (40,0)	1,47 [0,88–2,44], p = 0,140 2,12 [0,78–5,79], p = 0,140 18,62% [-5,56%–42,80%], p = 0,131
Meta-Analyse			RR = 1,64 [1,06–2,55], p = 0,027 I^2 = 0 %
WLQ – Indexscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/8 (25,0)	0/4 (0,0)	2,78 [0,16–47,20], p = 0,480 3,46 [0,13–90,68], p = 0,456 17,78% [-21,56%–57,12%], p = 0,376
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Zeitmanagement (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/6 (33,3)	2/4 (50,0)	0,67 [0,15–2,98], p = 0,596 0,50 [0,04–6,68], p = 0,600 -16,67% [-78,50%–45,17%], p = 0,597
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Körperliche Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	3/8 (37,5)	3/4 (75,0)	0,50 [0,17–1,44], p = 0,199 0,20 [0,01–2,91], p = 0,239 -37,50% [-91,59%–16,59%], p = 0,174
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/8 (25,0)	0/4 (0,0)	2,78 [0,16–47,20], p = 0,480 3,46 [0,13–90,68], p = 0,456 17,78% [-21,56%–57,12%], p = 0,376
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen (Verbesserung ≥ 13 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	1/7 (14,3)	1/3 (33,3)	0,43 [0,04–4,82], p = 0,492 0,33 [0,01–8,18], p = 0,501 -19,05% [-78,36%–40,26%], p = 0,529
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Indexscore			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	11,3±6,63 10,7±10,34	11,3±5,49 6,7±8,70	-0,70 [-8,80;7,41] p = 0,859
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Zeitmanagement			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	51,7±15,71 42,5±37,75	53,8±27,53 47,5±67,18	-27,18 [-87,45;33,09] p = 0,350
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
WLQ – Körperliche Anforderungen			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	47,2±20,52 21,9±9,24	51,7±29,55 16,7±5,89	6,12 [-32,82;45,06] p = 0,745
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Mentale/Interpersonelle Anforderungen			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	36,6±29,32 36,1±41,70	32,6±18,94 25,0±35,36	-18,79 [-50,64;13,07] p = 0,232
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WLQ – Ergebnisorientierte Anforderungen			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	45,7±28,76 41,3±41,91	43,8±24,96 12,5±17,68	15,23 [-23,22;53,67] p = 0,406
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Arbeitszeit verpasst aufgrund gesundheitlicher Probleme			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	19,4±35,92 1,5±4,74	8,6±17,14 0,0±0,00	4,64 [-19,91;29,19] p = 0,706
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	68,3±20,71 40,4±27,46	64,8±24,89 42,4±25,45	-6,41 [-19,77;6,96] p = 0,345
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	61,2±24,21 29,2±24,29	40,0±31,30 25,0±31,46	-1,83 [-31,06;27,39] p = 0,900
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Prozentuale Beeinträchtigung der gesamten Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	63,8±28,30 35,1±23,70	61,1±21,17 25,0±31,46	8,01 [-21,64;37,66] p = 0,587
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die rheumatoide Arthritis			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	6,8±2,07 4,0±2,75	6,5±2,49 4,2±2,54	-0,64 [-1,98;0,70] p = 0,345
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von anderen Gründen			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	0,7±1,82 5,2±12,37	6,2±13,73 6,0±14,02	-1,57 [-10,52;7,38] p = 0,726
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Arthritis			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	7,4±15,22 0,5±1,73	2,9±7,94 0,0±0,00	1,13 [-7,55;9,81] p = 0,796
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
WPAI – Beeinflussung der Produktivität durch die rheumatoide Arthritis			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	6,1±2,42 2,9±2,43	4,0±3,13 2,5±3,15	-0,18 [-3,11;2,74] p = 0,900
Meta-Analyse			nicht anwendbar
WPAI – Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden in den letzten sieben Tagen			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	23,1±19,04 33,8±16,63	20,1±19,36 32,3±24,14	-3,28 [-17,24;10,68] p = 0,640
Meta-Analyse			nicht anwendbar
MOS-Schlafscore (Verbesserung ≥ 6 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	7/19 (36,8)	0,97 [0,39–2,42], p = 0,947 0,95 [0,23–4,01], p = 0,947 -1,13% [-34,30%–32,05%], p = 0,947
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	**Tofacitinib+MTX**	**Adalimumab+MTX**	**Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX**
MOS-Schlafscore nach 12 Monaten			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	52,7±21,54 37,5±22,80	40,2±20,92 36,9±25,91	-6,71 [-18,99;5,57] p = 0,281
ORAL STRATEGY	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
Meta-Analyse			nicht anwendbar
EQ-5D VAS nach 12 Monaten			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
ORAL STRATEGY	49,5±22,12 71,9±16,59	40,9±28,26 73,6±18,19	-4,12 [-14,18;5,94] p = 0,419
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	9/19 (47,4)	1,21 [0,63–2,32], p = 0,575 1,48 [0,37–5,95], p = 0,579 9,77% [-24,52%–44,07%], p = 0,576
ORAL STRATEGY	13/29 (44,8)	21/35 (60,0)	0,75 [0,46–1,21], p = 0,240 0,54 [0,20–1,47], p = 0,228 -15,17% [-39,48%–9,14%], p = 0,221
Meta-Analyse			RR = 0,88 [0,60–1,30], p = 0,514 I^2 = 24 %
SF-36 – Psychischer Komponentenscore (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	5/19 (26,3)	1,63 [0,62–4,28], p = 0,322 2,10 [0,48–9,14], p = 0,323 16,54% [-16,08%–49,16%], p = 0,320
ORAL STRATEGY	13/29 (44,8)	14/35 (40,0)	1,12 [0,63–1,99], p = 0,696 1,22 [0,45–3,30], p = 0,697 4,83% [-19,48%–29,14%], p = 0,697
Meta-Analyse			RR = 1,25 [0,76–2,04], p = 0,377 I^2 = 0%
***SF-36* – Vitalität (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)**			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	6/19 (31,6)	1,36 [0,55–3,33], p = 0,504 1,62 [0,39–6,82], p = 0,507 11,28% [-22,02%–44,58%], p = 0,507
ORAL STRATEGY	13/29 (44,8)	17/35 (48,6)	0,92 [0,54–1,57], p = 0,766 0,86 [0,32–2,31], p = 0,765 -3,74% [-28,28%–20,79%], p = 0,765
Meta-Analyse			RR = 1,03 [0,65–1,62], p = 0,896 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
SF-36 – Körperliche Funktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	7/19 (36,8)	1,16 [0,50–2,71], p = 0,725 1,29 [0,31–5,27], p = 0,727 6,02% [-27,79%–39,82%], p = 0,727
ORAL STRATEGY	11/29 (37,9)	14/35 (40,0)	0,95 [0,51–1,76], p = 0,866 0,92 [0,33–2,52], p = 0,866 -2,07% [-26,05%–21,92%], p = 0,866
Meta-Analyse			RR = 1,02 [0,62–1,67], p = 0,948 I^2 = 0 %
SF-36 – Körperliche Schmerzen (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	8/19 (42,1)	0,85 [0,35–2,04], p = 0,713 0,76 [0,18–3,17], p = 0,711 -6,39% [-39,90%–27,12%], p = 0,709
ORAL STRATEGY	16/29 (55,2)	23/35 (65,7)	0,84 [0,56–1,26], p = 0,399 0,64 [0,23–1,77], p = 0,391 -10,54% [-34,52%–13,44%], p = 0,389
Meta-Analyse			RR = 0,84 [0,58–1,22], p = 0,368 I^2 = 0 %
SF-36 – Allgemeine Gesundheit (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	7/14 (50,0)	8/19 (42,1)	1,19 [0,56–2,50], p = 0,650 1,38 [0,34–5,51], p = 0,653 7,89% [-26,44%–42,23%], p = 0,652
ORAL STRATEGY	12/29 (41,4)	13/35 (37,1)	1,11 [0,60–2,05], p = 0,729 1,19 [0,44–3,27], p = 0,730 4,24% [-19,80%–28,27%], p = 0,730
Meta-Analyse			RR = 1,14 [0,71–1,83], p = 0,585 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	8/19 (42,1)	0,85 [0,35–2,04], p = 0,713 0,76 [0,18–3,17], p = 0,711 -6,39% [-39,90%–27,12%], p = 0,709
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	16/35 (45,7)	1,06 [0,63–1,78], p = 0,838 1,11 [0,41–2,97], p = 0,838 2,56% [-22,00%–27,12%], p = 0,838
Meta-Analyse			RR = 0,99 [0,63–1,55], p = 0,964 I^2 = 0 %
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	6/14 (42,9)	7/19 (36,8)	1,16 [0,50–2,71], p = 0,725 1,29 [0,31–5,27], p = 0,727 6,02% [-27,79%–39,82%], p = 0,727
ORAL STRATEGY	11/29 (37,9)	11/35 (31,4)	1,21 [0,61–2,37], p = 0,585 1,33 [0,47–3,75], p = 0,586 6,50% [-16,92%–29,92%], p = 0,586
Meta-Analyse			RR = 1,19 [0,70–2,02], p = 0,517 I^2 = 0 %
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden (Verbesserung ≥ 5 Punkte) nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	5/14 (35,7)	7/19 (36,8)	0,97 [0,39–2,42], p = 0,947 0,95 [0,23–4,01], p = 0,947 -1,13% [-34,30%–32,05%], p = 0,947
ORAL STRATEGY	12/29 (41,4)	16/35 (45,7)	0,91 [0,52–1,59], p = 0,729 0,84 [0,31–2,27], p = 0,728 -4,33% [-28,70%–20,03%], p = 0,727
Meta-Analyse			RR = 0,92 [0,57–1,49], p = 0,747 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
SF-36 – Soziale Funktion ≥ 5 nach 12 Monaten (NRI)			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	8/14 (57,1)	5/19 (26,3)	2,17 [0,90–5,23], p = 0,084 3,73 [0,86–16,25], p = 0,079 30,83% [-1,79%–63,45%], p = 0,064
ORAL STRATEGY	17/29 (58,6)	19/35 (54,3)	1,08 [0,70–1,66], p = 0,727 1,19 [0,44–3,22], p = 0,728 4,33% [-20,03%–28,70%], p = 0,727
Meta-Analyse			RR = 1,30 [0,88–1,91], p = 0,190 I^2 = 50 %
SF-36 – Körperlicher Komponentenscore			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	30,3±6,96 40,7±8,45	33,7±8,38 42,0±8,27	1,78 [-4,00;7,55] p = 0,543
ORAL STRATEGY	29,9±6,28 37,2±10,02	29,1±6,71 37,2±9,15	-0,72 [-4,85;3,41] p = 0,731
Meta-Analyse			0,11 [-3,39;3,62] p = 0,949 I^2 = 0 %
SF-36 – Psychischer Komponentenscore			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	36,6±14,54 46,7±15,89	41,2±10,86 45,3±12,74	4,56 [-3,22;12,35] p = 0,247
ORAL STRATEGY	39,3±11,51 44,8±9,84	42,5±11,76 46,9±12,53	1,35 [-3,43;6,13] p = 0,577
Meta-Analyse			2,19 [-2,03;6,41] p = 0,309 I^2 = 0 %
SF-36 – Vitalität			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	36,8±9,76 44,3±9,48	40,3±9,09 46,0±9,93	2,39 [-4,68;9,45] p = 0,504
ORAL STRATEGY	38,2±9,21 44,5±9,93	40,8±8,85 47,7±10,16	-0,76 [5,24;3,72] p = 0,739
Meta-Analyse			0,11 [-3,80;4,02] p = 0,956 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
SF-36 – Körperliche Funktion			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	29,6±10,91 41,2±10,62	32,6±8,76 42,0±7,99	1,61 [-5,18;8,40] p = 0,639
ORAL STRATEGY	28,9±6,10 35,0±11,58	29,6±8,98 35,5±11,94	1,02 [-3,87;5,90] p = 0,680
Meta-Analyse			1,21 [-2,95;5,37] p = 0,568 I^2 = 0 %
SF-36 – Körperliche Schmerzen			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	30,1±5,79 42,5±6,69	35,0±7,02 43,5±9,16	4,52 [-2,07;11,11] p = 0,176
ORAL STRATEGY	30,6±5,99 41,2±9,08	30,2±8,18 41,7±8,49	-0,67 [-5,15;3,82] p = 0,768
Meta-Analyse			0,98 [-2,85;4,82] p = 0,615 I^2 = 34 %
SF-36 – Allgemeine Gesundheit			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	34,0±10,20 43,8±10,42	36,2±8,69 41,3±7,12	3,20 [-2,17;8,56] p = 0,238
ORAL STRATEGY	32,6±8,36 37,4±10,48	35,3±7,97 40,3±9,68	-1,17 [-4,86;2,52] p = 0,531
Meta-Analyse			0,16 [-3,03;3,34] p = 0,923 I = 35 %
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	30,9±6,88 39,7±10,50	35,1±8,23 42,3±9,03	1,16 [-5,75;8,08] p = 0,739
ORAL STRATEGY	32,7±9,55 39,6±9,94	30,6±7,74 38,0±10,22	0,57 [-3,87;5,00] p = 0,801
Meta-Analyse			0,74 [-3,14;4,62] p = 0,709 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	32,7±13,31 43,9±15,55	37,7±13,81 41,7±11,71	4,38 [-4,70;13,46] p = 0,340
ORAL STRATEGY	33,1±12,49 39,8±12,12	34,8±14,00 38,8±14,09	3,11 [-2,66;8,88] p = 0,289
Meta-Analyse			3,46 [-1,63;8,55] p = 0,183 I^2 = 0 %
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	37,0±13,07 45,9±13,78	39,4±8,76 46,2±12,19	3,02 [-4,88;10,92] p = 0,448
ORAL STRATEGY	39,0±11,47 44,3±10,73	42,1±10,60 47,6±11,25	-0,13 [-5,02;4,76] p = 0,957
Meta-Analyse			0,69 [-3,62;4,99] p = 0,754 I^2 = 0 %
SF-36 – Soziale Funktion			
	Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12	**Mean+SD (Baseline) Mean+SD – Monat 12**	**Mean Difference [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	28,8±9,28 44,5±11,65	36,9±13,32 43,2±11,74	5,32 [-2,32;12,96] p = 0,170
ORAL STRATEGY	33,8±10,98 40,9±12,16	34,4±11,69 41,3±12,30	0,60 [-4,09;5,28] p = 0,802
Meta-Analyse			1,88 [-2,25;6,02] p = 0,372 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	12/15 (80,0)	15/19 (78,9)	1,01 [0,72–1,43], p = 0,940 1,07 [0,20–5,71], p = 0,940 1,05% [-26,26%–28,36%], p = 0,940
ORAL STRATEGY	25/29 (86,2)	25/35 (71,4)	1,21 [0,94–1,56], p = 0,149 2,50 [0,69–9,04], p = 0,162 14,78% [-4,75%–34,31%], p = 0,138
Meta-Analyse			RR = 1,14 [0,93–1,39], p = 0,224 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	2/19 (10,5)	0,25 [0,01–4,85], p = 0,359 0,23 [0,01–5,07], p = 0,349 -9,38% [-26,19%–7,44%], p = 0,275
ORAL STRATEGY	4/29 (13,8)	0/35 (0,0)	10,80 [0,61–192,64], p = 0,106 12,53 [0,65–243,18], p = 0,095 13,61% [0,27%–26,95%], p = 0,045
Meta-Analyse			RR = 2,04 [0,49–8,42], p = 0,324 I^2 = 69 %
Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	3/19 (15,8)	1,27 [0,30–5,40], p = 0,749 1,33 [0,23–7,80], p = 0,750 4,21% [-21,84%–30,26%], p = 0,751
ORAL STRATEGY	9/29 (31,0)	3/35 (8,6)	3,62 [1,08–12,15], p = 0,037 4,80 [1,16–19,88], p = 0,031 22,46% [3,24%–41,69%], p = 0,022
Meta-Analyse			RR = 2,46 [1,00–6,07], p = 0,051 I^2 = 16 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse – Infektionen der oberen Luftwege (PT) bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	3/19 (0,0)	0,18 [0,01–3,21], p = 0,243 0,15 [0,01–3,19], p = 0,225 -14,38% [-33,08%–4,33%], p = 0,132
ORAL STRATEGY	8/29 (27,6)	2/35 (5,7)	4,83 [1,11–20,98], p = 0,036 6,29 [1,22–32,51], p = 0,028 21,87% [3,88%–39,87%], p = 0,017
Meta-Analyse			RR = 1,89 [0,67–5,30], p = 0,226 I^2 = 76 %
Unerwünschte Ereignisse – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	1/15 (6,7)	2/19 (10,5)	0,63 [0,06–6,34], p = 0,697 0,61 [0,05–7,42], p = 0,696 -3,86% [-22,56%–14,84%], p = 0,686
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	3/35 (8,6)	1,21 [0,26–5,53], p = 0,809 1,23 [0,23–6,62], p = 0,809 1,77% [-12,68%–16,23%], p = 0,810
Meta-Analyse			RR = 0,98 [0,28–3,45], p = 0,976 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	8/15 (53,3)	8/19 (42,1)	1,27 [0,62–2,57], p = 0,513 1,57 [0,40–6,14], p = 0,516 11,23% [-22,39%–44,85%], p = 0,513
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	12/35 (34,3)	1,41 [0,78–2,55], p = 0,258 1,79 [0,65–4,91], p = 0,258 13,99% [-10,05%–38,03%], p = 0,254
Meta-Analyse			RR = 1,35 [0,86–2,13], p = 0,194 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse – Untersuchungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	2/19 (10,5)	1,27 [0,20–7,97], p = 0,801 1,31 [0,16–10,56], p = 0,801 2,81% [-19,25%–24,86%], p = 0,803
ORAL STRATEGY	5/29 (17,2)	2/35 (5,7)	3,02 [0,63–14,42], p = 0,166 3,44 [0,61–19,24], p = 0,160 11,53% [-4,23%–27,28%], p = 0,152
Meta-Analyse			RR = 2,15 [0,67–6,93], p = 0,198 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	3/19 (15,8)	1,27 [0,30–5,40], p = 0,749 1,33 [0,23–7,80], p = 0,750 4,21% [-21,84%–30,26%], p = 0,751
ORAL STRATEGY	6/29 (20,7)	4/35 (11,4)	1,81 [0,56–5,81], p = 0,318 2,02 [0,51–8], p = 0,316 9,26% [-8,86%–27,38%], p = 0,317
Meta-Analyse			RR = 1,58 [0,64–3,91], p = 0,321 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	1/15 (6,7)	3/19 (15,8)	0,42 [0,05–3,66], p = 0,434 0,38 [0,04–4,09], p = 0,426 -9,12% [-29,82%–11,57%], p = 0,388
ORAL STRATEGY	1/29 (3,4)	4/35 (11,4)	0,30 [0,04–2,55], p = 0,271 0,28 [0,03–2,63], p = 0,263 -7,98% [-20,44%–4,48%], p = 0,209
Meta-Analyse			RR = 0,35 [0,08–1,61], p = 0,178 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse – Psychiatrische Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	2/19 (10,5)	0,25 [0,01–4,85], p = 0,359 0,23 [0,01–5,07], p = 0,349 -9,38% [-26,19%–7,44%], p = 0,275
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse			nicht anwendbar
Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	1/19 (5,3)	3,80 [0,44–32,94], p = 0,226 4,50 [0,42–48,53], p = 0,215 14,74% [-7,86%–37,33%], p = 0,201
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	3/35 (8,6)	1,21 [0,26–5,53], p = 0,809 1,23 [0,23–6,62], p = 0,809 1,77% [-12,68%–16,23%], p = 0,810
Meta-Analyse			RR = 1,84 [0,55–6,13], p = 0,319 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	1/15 (6,7)	2/19 (10,5)	0,63 [0,06–6,34], p = 0,697 0,61 [0,05–7,42], p = 0,696 -3,86% [-22,56%–14,84%], p = 0,686
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	4/35 (11,4)	0,91 [0,22–3,72], p = 0,890 0,89 [0,18–4,36], p = 0,890 -1,08% [-16,38%–14,21%], p = 0,890
Meta-Analyse			RR = 0,82 [0,25–2,71], p = 0,740 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	1/19 (5,3)	2,53 [0,25–25,34], p = 0,429 2,77 [0,23–33,88], p = 0,425 8,07% [-11,85%–27,99%], p = 0,427
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse			nicht anwendbar
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	1/19 (5,3)	2,53 [0,25–25,34], p = 0,429 2,77 [0,23–33,88], p = 0,425 8,07% [-11,85%–27,99%], p = 0,427
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse			nicht anwendbar
Unerwünschte Ereignisse – Zellulitis (PT) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	0/35 (0,0)	8,40 [0,45–156,26], p = 0,154 9,38 [0,46–189,41], p = 0,144 10,28% [-1,83%–22,38%], p = 0,096
Meta-Analyse			nicht anwendbar
Unerwünschte Ereignisse – Husten (PT) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	0/19 (0,0)	6,25 [0,32–121,14], p = 0,226 7,22 [0,32–162,68], p = 0,213 13,13% [-5,94%–32,19%], p = 0,177
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse			nicht anwendbar

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse – Kopfschmerz (PT) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	3/19 (15,8)	0,18 [0,01–3,21], p = 0,243 0,15 [0,01–3,19], p = 0,225 -14,38% [-33,08%–4,33%], p = 0,132
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse			nicht anwendbar
Unerwünschte Ereignisse – Entzündung des Nasen- und Rachenraums (PT) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	2/19 (10,5)	1,27 [0,20–7,97], p = 0,801 1,31 [0,16–10,56], p = 0,801 2,81% [-19,25%–24,86%], p = 0,803
ORAL STRATEGY	1/29 (3,4)	5/35 (14,3)	0,24 [0,03–1,95], p = 0,183 0,21 [0,02–1,95], p = 0,171 -10,84% [-24,20%–2,52%], p = 0,112
Meta-Analyse			RR = 0,53 [0,15–1,92], p = 0,334 I^2 = 29 %
Unerwünschte Ereignisse – Rheumatoide Arthritis (PT) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	0/19 (0,0)	6,25 [0,32–121,14], p = 0,226 7,22 [0,32–162,68], p = 0,213 13,13% [-5,94%–32,19%], p = 0,177
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	3/35 (8,6)	1,21 [0,26–5,53], p = 0,809 1,23 [0,23–6,62], p = 0,809 1,77% [-12,68%–16,23%], p = 0,810
Meta-Analyse			RR = 1,92 [0,53–6,91], p = 0,321 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse – Entzündung des Harnweges (PT) bis 12 Monate mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Behandlungsarm			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	1/19 (0,0)	2,53 [0,25–25,34], p = 0,429 2,77 [0,23–33,88], p = 0,425 8,07% [-11,85%–27,99%], p = 0,427
ORAL STRATEGY	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
Meta-Analyse			nicht anwendbar
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	1/19 (5,3)	3,80 [0,44–32,94], p = 0,226 4,50 [0,42–48,53], p = 0,215 14,74% [-7,86%–37,33%], p = 0,201
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse			RR = 2,92 [0,47–18,27], p = 0,253 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Jedwede Infektion und parasitäre Erkrankung bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	8/15 (53,3)	8/19 (42,1)	1,27 [0,62–2,57], p = 0,513 1,57 [0,40–6,14], p = 0,516 11,23% [-22,39%–44,85%], p = 0,513
ORAL STRATEGY	14/29 (48,3)	12/35 (34,3)	1,41 [0,78–2,55], p = 0,258 1,79 [0,65–4,91], p = 0,258 13,99% [-10,05%–38,03%], p = 0,254
Meta-Analyse			RR = 1,35 [0,86–2,13], p = 0,194 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	1/19 (5,3)	0,42 [0,02–9,55], p = 0,584[a] 0,40 [0,02–10,48], p = 0,581[a] -4,38% [-18,73%–9,98%], p = 0,550[a]
ORAL STRATEGY	1/29 (3,4)	1/35 (2,9)	1,21 [0,08–18,46], p = 0,893 1,21 [0,07–20,30], p = 0,893 0,59% [-8,04%–9,23%], p = 0,893
Meta-Analyse			RR = 0,74 [0,10–5,39], p = 0,763 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom Hautkrebs bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom Hautkrebs) bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	1/15 (6,7)	0/19 (0,0)	3,75 [0,16–85,98], p = 0,408[a] 4,03 [0,15–106,36], p = 0,403[a] 6,88% [-8,96%–22,71%], p = 0,395[a]
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	1/35 (2,9)	2,41 [0,23–25,30], p = 0,462 2,52 [0,22–29,27], p = 0,461 4,04% [-6,71%–14,79%], p = 0,461
Meta-Analyse			RR = 2,85 [0,44–18,52], p = 0,272 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	0/29 (0,0)	0/35 (0,0)	1,20 [0,02–58,69], p = 0,927[a] 1,20 [0,02–62,51], p = 0,927[a] 0,28% [-5,69%–6,24%], p = 0,927[a]
Meta-Analyse			RR = 1,22 [0,08–18,99], p = 0,885 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	0/35 (0,0)	6,00 [0,30–120,21], p = 0,241[a] 6,45 [0,30–140,01], p = 0,235[a] 6,94% [-3,66%–17,55%], p = 0,199[a]
Meta-Analyse			RR = 3,65 [0,39–34,35], p = 0,257 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie bis 12 Monate			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	0/15 (0,0)	0/19 (0,0)	1,25 [0,03–59,59], p = 0,910[a] 1,26 [0,02–67,08], p = 0,910[a] 0,63% [-10,31%–11,56%], p = 0,911[a]
ORAL STRATEGY	1/29 (3,4)	0/35 (0,0)	3,60 [0,15–85,17], p = 0,427[a] 3,74 [0,15–95,26], p = 0,425[a] 3,61% [-5,07%–12,30%], p = 0,415[a]
Meta-Analyse			RR = 2,44 [0,23–26,26], p = 0,462 I^2 = 0 %
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	2/15 (13,3)	1/19 (5,3)	2,53 [0,25–25,34], p = 0,429 2,77 [0,23–33,88], p = 0,425 8,07 [-11,85–27,99], p = 0,427
ORAL STRATEGY	2/29 (6,9)	1/35 (2,9)	2,41 [0,23–25,30], p = 0,462 2,52 [0,22–29,27], p = 0,461 4,04 [-6,71–14,79], p = 0,461
Meta-Analyse			RR = 2,47 [0,48–12,81], p = 0,281 I^2 = 0 %
Unerwünschte Ereignisse, die bis Monat 12 zum Therapieabbruch geführt hatten			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**RR [95 %-KI], p-Wert** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RD [95 %-KI], p-Wert**
ORAL STANDARD	3/15 (20,0)	1/19 (5,3)	3,80 [0,44–32,94], p = 0,226 4,50 [0,42–48,53], p = 0,215 14,74 [-7,86–37,33], p = 0,201
ORAL STRATEGY	3/29 (10,3)	3/35 (8,6)	1,21 [0,26–5,53], p = 0,809 1,23 [0,23–6,62], p = 0,809 1,77 [-12,68–16,23], p = 0,810
Meta-Analyse			RR = 1,84 [0,55–6,13], p = 0,319 I^2 = 0 %

Studie	Tofacitinib+MTX	Adalimumab+MTX	Tofacitinib+MTX vs. Adalimumab+MTX

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ACR = *American College of Rheumatology*, CDAI = *Clinical Disease Activity Index*, CRP = C-reaktives Protein, DAS = Krankheitsaktivitätsscore (*Disease Activity Score*), ESR = Erythrozytensedimentationsrate (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), EULAR = *European League Against Rheumatism*, EQ-5D = Lebensqualitätsinstrument entwickelt von der *European Quality of Life (EuroQoL) Group*, FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, I^2 = Heterogenität, MOS = *Medical Outcomes Study*, MTX = Methotrexat, NRI = *Nonresponder Imputation*, OR = *Odds Ratio*, PatGA = *Patient Global Assessment*, PhysGA = *Physician Global Assessment*, PT = *Preferred Term*, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko, SDAI = *Simplified Disease Activity Index*, SF-36 = *Short Form-36*, SOC = *System Organ Class*, VAS = *Visual Analogue Scale*, WLQ = *Work Limitations Questionnaire*.
a: Zur Berechnung der Meta-Analyse wurde für die Nullzelle ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet.