

IQWiG-Berichte – Nr. 673

**Tofacitinib  
(Rheumatoide Arthritis) –  
Addendum zum Auftrag A18-28**

**Addendum**

Auftrag: A18-56  
Version: 1.0  
Stand: 04.10.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Addendum zum Auftrag A18-28

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

11.09.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-56

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:**

- Anke Penno
- Matthias Maiworm
- Katrin Nink
- Thomas Kaiser

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Beschreibung der Ausgangslage der Daten zu schwerwiegenden Infektionen         im Dossier des pU.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Nachgereichte Daten erklären diskrepante Angaben zu schwerwiegenden         Infektionen in der Dossierbewertung A18-28.....</b>	<b>3</b>
<b>2.3 Bewertung der nachgelieferten Daten zu schwerwiegenden Infektionen .....</b>	<b>3</b>
<b>2.4 Verbleibende positive und negative Effekte .....</b>	<b>5</b>
<b>2.5 Zusammenfassung und Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....</b>	<b>6</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>8</b>
<b>Anhang A – Metaanalysen (eigene Berechnung).....</b>	<b>10</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (schwerwiegende Infektionen) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX .....	4
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX.....	6
Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SIE) für die Gesamtpopulation .....	10
Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SIE) für die relevante Teilpopulation .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
bDMARD	biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MTX	Methotrexat
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SIE	Serious Infection Event
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.09.2018 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A18-28 (Tofacitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt:

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] diskrepante Angaben für verschiedene Operationalisierungen des Endpunkts schwerwiegende Infektionen aus den Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY vorgelegt. Diese ließen sich auch auf Basis der vom pU vorlegten Stellungnahme [3] nicht vollständig aufklären.

Im Anschluss an die mündliche Anhörung hat der pU Auswertungen auf Basis von patientenindividuellen Daten zum Endpunkt schwerwiegende Infektionen nachgeliefert [4,5]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser Auswertungen zu schwerwiegenden Infektionen beauftragt.

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



## 2 Bewertung

### 2.1 Beschreibung der Ausgangslage der Daten zu schwerwiegenden Infektionen im Dossier des pU

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen lagen im Dossier des pU für beide Studien (ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY) Angaben zu 2 verschiedenen Operationalisierungen vor:

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- a priori festgelegte Operationalisierung der Serious Infection Events (SIE). Laut Definition in den Studienprotokollen der Studien umfasst ein SIE alle Infektionen, die eine Hospitalisierung oder parenterale Antibiotikagabe bedingen oder ein (anderes) Kriterium für ein SUE erfüllen.

Damit ist die Operationalisierung eines SIE weiter gefasst als die Operationalisierung über die SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und sollte daher auch mindestens die gleiche oder eine höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis wie die SUE-Auswertung zählen. Dies war in den vom pU im Dossier vorgelegten Daten nicht gegeben (siehe Tabelle 27 in Anhang C der Dossierbewertung zu Tofacitinib [1]). Die Daten für die Operationalisierung SIE waren damit nicht plausibel.

Im Anschluss an die mündliche Anhörung hat der pU patientenindividuelle Daten zum Endpunkt SIE nachgeliefert [4,5]. Der pU gibt an, mit den nachgelieferten Daten folgende Ereignisse darzustellen:

- Ereignisse, die gemäß Operationalisierung im Dossier als SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen identifiziert wurden
- Ereignisse, die in der Studiendatenbank oder im Studienbericht als schwerwiegende Infektionen gelistet wurden
- nicht schwerwiegende Ereignisse, die aufgrund der Gabe parenteraler Antibiotika als schwerwiegendes Ereignis gewertet werden können.

Diese umfassen pro Patientin und Patient mit Ereignis jeweilig die Angaben zum Behandlungsarm und zur Zugehörigkeit zur relevanten Teilpopulation. Zudem wurden für jeden dieser Patientinnen und Patienten jeweilig alle relevanten Ereignisse berichtet mit der Angabe

- zum Eintrag des Prüfarztes,
- zum Tag des Auftretens und Verschwinden des Ereignisses bezogen auf den Behandlungsbeginn,
- zur SOC- und Preferred Term [PT]-Kodierung,

- zur jeweiligen Einstufung als SUE oder SIE im Dossier und Studienbericht,
- und, ob das Ereignis eine parenterale Antibiotikagabe, Hospitalisierung oder Operationen bedingte.

Bei Vorliegen von Diskrepanzen zwischen den einzelnen Angaben wurden diese begründet.

## **2.2 Nachgereichte Daten erklären diskrepante Angaben zu schwerwiegenden Infektionen in der Dossierbewertung A18-28**

Aus den vom pU nachgereichten patientenindividuellen Daten lassen sich die diskrepanten Angaben für die unterschiedlichen Operationalisierungen des Endpunkts schwerwiegende Infektionen nachvollziehen. Diese wurden zum einen durch Inkonsistenzen in der Datenerhebung, zum anderen durch unzureichende Datenbereinigung bedingt:

- Laut Studienprotokoll der Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sollte eine Infektion immer als SIE gezählt werden, wenn diese eine parenterale Antibiotikagabe oder eine Hospitalisierung bedingte, sowie wenn irgendein anderes Kriterium für ein SUE erfüllt wurde. Diese Kriterien wurden in den Studien allerdings nicht konsistent umgesetzt. So wurden in beiden Studien nicht alle Infektionen, welche eine parenterale Antibiotikagabe bedingten, auch als SIE gezählt.
- Die Daten wurden in 2 verschiedenen Datenbanken erfasst (der Studiendatenbank und einer Pharmakovigilanz-Datenbank), in denen manche UE zunächst unterschiedlich klassifiziert wurden. Diese unterschiedlichen Klassifikationen blieben auch nach erfolgtem Abgleich der Datenbanken teilweise bestehen.

Den nach der mündlichen Anhörung vorgelegten patientenindividuellen Daten lassen sich die Angaben zu schwerwiegenden Infektionen beider Operationalisierungen und unter Einbezug aller nachträglicher Einstufungen entnehmen. Unabhängig davon ist jedoch auffällig, dass in den vorliegenden Studien eine konsistente Erfassung schwerwiegender Infektionen durch die Studienärzte offensichtlich nicht sichergestellt war und zudem auch nach Schließen der Studienbank noch Änderungen an der Einstufung von schwerwiegenden Infektionen vorgenommen wurden.

## **2.3 Bewertung der nachgelieferten Daten zu schwerwiegenden Infektionen**

Die vom pU nachgereichten patientenindividuellen Daten erlauben eine sachgerechte Auswertung des Endpunkts SIE. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt, ergänzt um die Angaben zu schwerwiegenden Infektionen operationalisiert als SUE aus der Dossierbewertung A18-28. Forest Plots der für dieses Addendum neu berechneten Metaanalysen zu SIE sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (schwerwiegende Infektionen) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tofacitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
schwerwiegende Infektionen (SOC <sup>a</sup> , Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	11 (5,5)	201	3 (1,5)	3,67 [1,04; 12,95]; 0,044
ORAL STRATEGY	376	12 (3,2)	386	6 (1,6)	2,05 [0,78; 5,41]; 0,146
Gesamt					2,60 [1,21; 5,57]; 0,014 <sup>b</sup>
schwerwiegende Infektionen (SOC <sup>a</sup> , relevante Teilpopulation)					
ORAL STANDARD	186	9 (4,8) <sup>c</sup>	182	2 (1,1) <sup>c</sup>	4,40 [0,96; 20,10] <sup>d</sup> ; 0,037 <sup>e</sup>
ORAL STRATEGY	347	11 (3,2) <sup>c</sup>	351	6 (1,7) <sup>c</sup>	1,85 [0,69; 4,96] <sup>d</sup> ; 0,248 <sup>e</sup>
Gesamt					2,50 [1,11; 5,63]; 0,027 <sup>f</sup>
schwerwiegende Infektionen (SIE <sup>g</sup> , Gesamtpopulation)					
ORAL STANDARD	201	11 (5,5) <sup>c</sup>	201	5 (2,5) <sup>c</sup>	2,20 [0,78; 6,22] <sup>d</sup> ; 0,130 <sup>e</sup>
ORAL STRATEGY	376	14 (3,7) <sup>c</sup>	386	9 (2,3) <sup>c</sup>	1,60 [0,70; 3,64] <sup>d</sup> ; 0,270 <sup>e</sup>
Gesamt					1,81 [0,95; 3,46]; 0,070 <sup>f</sup>
schwerwiegende Infektionen (SIE <sup>g</sup> , relevante Teilpopulation)					
ORAL STANDARD	186	9 (4,8) <sup>c</sup>	182	4 (2,2) <sup>c</sup>	2,20 [0,69; 7,02] <sup>d</sup> ; 0,226 <sup>e</sup>
ORAL STRATEGY	347	13 (3,7) <sup>c</sup>	351	9 (2,6) <sup>c</sup>	1,46 [0,63; 3,37] <sup>d</sup> ; 0,530 <sup>e</sup>
Gesamt					1,69 [0,86; 3,32]; 0,127 <sup>f</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (schwerwiegende Infektionen) – RCT, direkter Vergleich: Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX (Fortsetzung)

<p>a: Operationalisiert als SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen  b: Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt  c: eigene Berechnung  d: eigene Berechnung, asymptotisch  e: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [6]. Diskrepanzen zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) können sich aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden ergeben  f: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenzsel  g: Operationalisiert als Infektionen, die eine parenterale Antibiotikagabe oder Hospitalisierung erfordern oder ein anderes SUE-Kriterium erfüllen  KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SIE: serious infection event; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Bei der Auswertung der SIE-Daten zeigt sich sowohl auf Ebene der Einzelstudien als auch in der Metaanalyse und sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die relevante Teilpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebiets jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dem gegenüber zeigt die Auswertung der SUE-Daten in der Metaanalyse sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Tofacitinib. Auf Ebene der Einzelstudien ist das SUE-Ergebnis in der Studie ORAL STANDARD ebenfalls jeweils statistisch signifikant, in der Studie ORAL STRATEGY jeweils nicht statistisch signifikant.

Da die Operationalisierung der SIE im Gegensatz zur SUE-Operationalisierung auch solche Infektionen erfasst, bei denen eine parenterale nicht stationäre Antibiotikatherapie erforderlich ist, ist diese besser geeignet, patientenrelevante, schwerwiegende Infektionen inhaltlich zu erfassen. Da die Erfassung der SIE in beiden Studien a priori geplant war und die Operationalisierung im Bereich der Rheumatoiden Arthritis seit langem gebräuchlich ist [7], liegt auch keine ergebnisgesteuerte Operationalisierung vor.

Zusammenfassend ergibt sich aus der primären Betrachtung der SIE als Operationalisierung für schwerwiegende Infektionen kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab, ein höherer Schaden von Tofacitinib ist damit nicht belegt.

## 2.4 Verbleibende positive und negative Effekte

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-28 und des vorliegenden Addendums die verbleibenden Effekte, die sich aus dem direkten Vergleich von Tofacitinib zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tofacitinib + MTX im Vergleich mit Adalimumab + MTX

Positive Effekte	Negative Effekte
-	-
MTX: Methotrexat	

In der Gesamtschau ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem biotechnologisch hergestellten krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist, kein Beleg für einen Zusatznutzen von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## 2.5 Zusammenfassung und Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die vom pU nach der mündlichen Anhörung gelieferten patientenindividuellen Daten ermöglichen eine sachgerechte Auswertung des Endpunkts SIE. Dabei zeigt sich für den Endpunkt SIE kein statistisch signifikanter Nachteil für Tofacitinib + Methotrexat (MTX) im Vergleich zu Adalimumab + MTX. Die Operationalisierung der SIE ist besser geeignet als die SUE-Operationalisierung, patientenrelevante, schwerwiegende Infektionen inhaltlich zu erfassen.

Daraus ergibt sich für schwerwiegende Infektionen kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Tofacitinib im Vergleich zu zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern damit die Aussage zum Zusatznutzen von Tofacitinib aus der Dossierbewertung A18-28.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Tofacitinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-28 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Tofacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>
Kombinationstherapie Tofacitinib + MTX <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die bisher nicht mit einem bDMARD behandelt wurden und für die eine erstmalige Therapie mit einem bDMARD angezeigt ist<sup>c</sup></li> </ul>	bDMARD in Kombination mit MTX ( <b>Adalimumab</b> oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A18-28 sind <b>fett</b> markiert.</p> <p>c: Laut Tragender Gründe zum Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Tofacitinib [8] entspricht dies den Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 der Erstbewertung A17-18 [9] und des zugehörigen Addendums A17-43 [10]: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprechen, sowie Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprechen.</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum;            cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;            MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

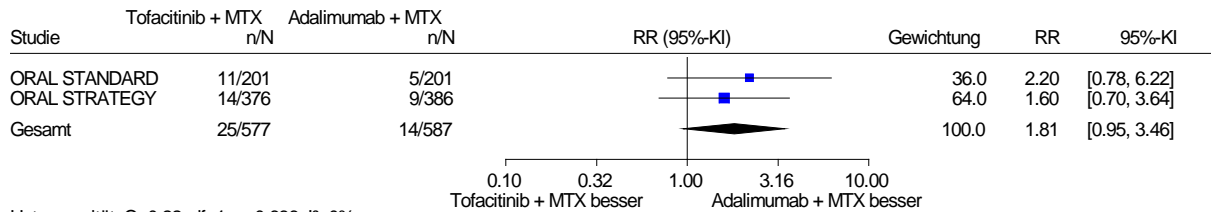
1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-28 [online]. 27.07.2018 [Zugriff: 18.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 652). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-28\\_Tofacitinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-28_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Pfizer Pharma. Tofacitinib (XELJANZ): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 30.04.2018 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/361/>.
3. Pfizer Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 652: Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis); Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-28. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/361/#beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Pfizer. 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; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
5. Pfizer. A phase 3b/4 randomized double-blind study of 5 mg of tofacitinib with and without methotrexate in comparison to adalimumab with methotrexate in subjects with moderately to severely active rheumatoid arthritis: study A3921187; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(19): 2275-2285.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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]. 19.10.2017 [Zugriff: 16.04.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-283\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-18 [online]. 28.07.2017 [Zugriff: 16.04.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-18\\_Tofacitinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-18_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): Addendum zum Auftrag A17-18; Auftrag A17-43 [online]. 28.09.2017 [Zugriff: 16.04.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-43\\_Tofacitinib\\_Addendum-zum-Auftrag-A17-18\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-43_Tofacitinib_Addendum-zum-Auftrag-A17-18_V1-0.pdf).



**Anhang A – Metaanalysen (eigene Berechnung)**

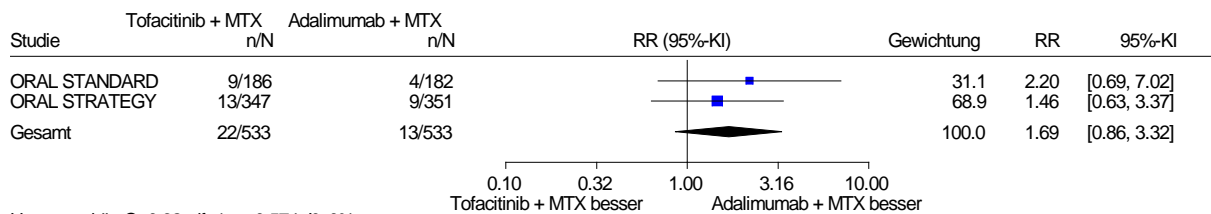
Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX - Gesamtpopulation  
 Schwerwiegende Infektionen (SIE)  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität:  $Q=0.22$ ,  $df=1$ ,  $p=0.636$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.81,  $p=0.070$

Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SIE) für die Gesamtpopulation

Tofacitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX - relevante Teilpopulation  
 Schwerwiegende Infektionen (SIE)  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität:  $Q=0.32$ ,  $df=1$ ,  $p=0.574$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.52,  $p=0.127$

Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (SIE) für die relevante Teilpopulation