

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ[®])

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Modul 4 B

*Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis
schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle
Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen
haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht
vertragen haben*

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	8
4.2 Methodik.....	13
4.2.1 Fragestellung.....	13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	15
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	19
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	19
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	19
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	20
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	21
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	22
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	23
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	23
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	23
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	24
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	25
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	26
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	26
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	29
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	29
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	29
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	31
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	33
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	35
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	37
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	38
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	38
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	41
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	42
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	42
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	42

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	42
4.3.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	44
4.3.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	47
4.3.2.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.2.1.5	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	49
4.3.2.1.6	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	51
4.3.2.1.6.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	51
4.3.2.1.6.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	54
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	54
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	55
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	55
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	56
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	57
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	57
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	57
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	57
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	58
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	58
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	58
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	58
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	58
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	61
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	61
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	61
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	61
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	62
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	62
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	63
4.7	Referenzliste.....	63
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	66
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	71
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	73
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	75
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	86
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung	10
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung	18
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	40
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche	44
Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche.....	47
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche	48
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	51

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	52
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	53
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	53
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	55
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	55
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	57
Tabelle 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	61
Tabelle 4-29: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib	67
Tabelle 4-30: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib.....	68
Tabelle 4-31: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib.....	69
Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	86
Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	41
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche	46
Abbildung 4-4: Phase-III-Studienprogramm zu Tofacitinib in der Behandlung der CU A3921094: OCTAVE INDUCTION1; A3921095: OCTAVE INDUCTION2; A3921096: OCTAVE SUSTAIN; A3921139: OCTAVE OPEN.	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
BID	Zweimal täglich (lat. bis in die)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CU	Colitis ulcerosa
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MTC	Mixed treatment comparison
n. a.	Nicht zutreffend
PT	Preferred term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System organ class
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TREND	Transparent reporting of evaluations with non-randomized design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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

Ziel des vorliegenden Moduls 4B ist die Beurteilung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Anwendungsgebiet B).

Patientenpopulationen

Das hier beschriebene Anwendungsgebiet B umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Hierbei sind gemäß G-BA-Beratungsgespräch zwei Teilpopulationen zu unterscheiden:

- „Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt“ - **Teilpopulation a)**
- „Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein Tumornekrosefaktor-alpha-[TNF- α]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ - **Teilpopulation b)**

Intervention

Die Intervention besteht aus der Gabe von 5 oder 10 mg zweimal täglich (BID) Tofacitinib entsprechend der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Entsprechend der Festlegung des G-BA kommen als zVT folgende Therapien, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien, in Frage:

- für **Teilpopulation a)**: „[...] TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)“
- für **Teilpopulation b)**: „TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)“

Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens sollen Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse herangezogen werden.

Mortalität***Morbidität***

- Endpunkte zur Beschreibung der Krankheitsaktivität
- Endpunkte zur Beschreibung der Symptomatik
- Endpunkte zur Beschreibung des Funktionsstatus
- Endpunkte zur Beschreibung des Gesundheitszustands

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Verträglichkeit:***

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Häufige unerwünschte Ereignisse (nach System organ class (SOC), Preferred term (PT) und Schweregrad)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT).

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien¹	A
Patientenpopulation	Therapie erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, welche entweder auf eine konventionelle Therapie (Teilpopulation a) oder ein Biologikum (Teilpopulation b) unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	1	Kinder und jugendliche Patienten therapienaive Patienten abweichende Indikation	1
Intervention	Tofacitinib Monotherapie; 5 oder 10 mg BID	2	Abweichende Interventionen/Dosierungen	2
Vergleichstherapie	TNF- α -Inhibitoren oder Vedolizumab für indirekte Vergleiche: keine Einschränkungen	3	Abweichende Interventionen bzw. n. a.	3
Endpunkte	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse	4	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien	4
Studientyp	RCT	5	Keine RCT	5
Studiendauer	≥ 20 Wochen ¹	6	Abweichende Studiendauern	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	7	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	7

1: Die Nicht-Erfüllung von mindestens einem Einschlusskriterium führt zum Ausschluss, z. B.: nicht E1 \rightarrow A1
2: Entsprechend der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch zu Tofacitinib vom 11. Januar 2018 sowie der Nutzenbewertung zu Vedolizumab
BID: Zweimal täglich; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CU: Colitis ulcerosa; n. a.; Nicht zutreffend;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TNF: Tumornekrosefaktor

Aus der systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche sowie den Studien des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich keine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte kontrollierte Studie, die die Einschlusskriterien der Studienselektion erfüllt. Die

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ergab eine Studie (OCTAVE SUSTAIN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Das Design der Phase-III-Studie OCTAVE SUSTAIN war so konzipiert, dass ausschließlich Responder (des Tofacitinib-Arms und des Placebo-Arms) der beiden Induktionsstudien OCTAVE INDUCTION1 und 2 zur Erhaltungstherapie aufgenommen und auf deren Studienarme (Tofacitinib 5 mg BID; Tofacitinib 10 mg BID; Placebo) re-randomisiert wurden (vgl. Abbildung 4-4). Dies führte zu einer heterogenen Studienpopulation innerhalb des möglichen Brückenkomparators (Placebo-Arm), bestehend aus Tofacitinib-Respondern und Placebo-Respondern. Die Re-Randomisierung der Patienten in der Studie OCTAVE SUSTAIN sieht auch der G-BA für einen indirekten Vergleich als kritisch an, da die Studienpopulation innerhalb eines Studienarms nicht ausreichend ähnlich ist. Aus diesem Grund wird auf die Suche nach RCT mit der zVT und auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie identifiziert wurde.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib wurden für keine der beiden Teilpopulationen a) und b) relevante direkt vergleichende Studien identifiziert. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber einer der benannten zVT (für **Teilpopulation a)**: ein TNF- α -Inhibitor [Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab]; für **Teilpopulation b)**: ein TNF- α -Inhibitor [Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab] oder der Integrin-Inhibitor Vedolizumab) war aufgrund des Studiendesigns der Studie OCTAVE SUSTAIN (siehe Abschnitt 4.3.2.1.5) nicht möglich.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Tofacitinib im Vergleich zur zVT besteht jeweils kein Nachweis auf einen Zusatznutzen für:

Teilpopulation a): Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt

und

Teilpopulation b): Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum, wie einen TNF- α -Inhibitor oder einen Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, welche auf eine entsprechende Behandlung unzureichend angesprochen haben oder die Behandlungsunverträglichkeiten aufweisen, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an effektiven Behandlungsmöglichkeiten, um besonders langfristig sicherere und effektive Therapien der mittelschweren bis schweren

Erkrankungsfälle zu erreichen. Derzeit bleibt mit allen bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen vor allem der langfristige Remissionserhalt aus. Solange dies der Fall ist, besteht daher auch ein hoher Bedarf an weiteren zielgerichteten Therapien mit alternativen Wirkprinzipien, die bei den aktuellen Limitationen der Biologika (Primär- und Sekundärversagen) zum Einsatz kommen können. Besonders die Bildung neutralisierender Antikörper bei den bisher verfügbaren Biologikatherapien und der damit verbundene Wirkverlust, erfordern Therapien mit so genannten small molecules. Nicht unerheblich ist die Tatsache, dass weitere medikamentöse Therapien eine bevorstehende Kolektomie, die als allerletzte Therapieoption in Frage kommt, so lang wie möglich hinauszuzögern.

Tofacitinib zeigt einen innerhalb der Therapie der CU neuartigen Wirkmechanismus, gekennzeichnet durch eine starke und selektive Inhibition der JAK-Familie (vgl. Modul 2). Tofacitinib kann somit auch bei Patienten zum Einsatz kommen, die auf keinen der bereits eingesetzten und aktuell verfügbaren Wirkstoffe mehr ansprechen. Tofacitinib hat im Zuge des klinischen Studienprogramms sowohl bei TNF- α -Inhibitor-naiven als auch bei TNF- α -Inhibitor-vorbehandelten Patienten gezeigt, dass es ein rasches steroidfreies Ansprechen bewirken und dieses in der Erhaltungstherapie auch langfristig aufrechterhalten kann. Die Resultate zur Sicherheit und Lebensqualität deuten auf eine gute Verträglichkeit hin und lassen, zusammen mit der unkomplizierten oralen Einnahmeform, eine hohe Akzeptanz bei den Patienten erwarten. Tofacitinib stellt somit, gerade vor dem Hintergrund des dargelegten Bedarfs, einen weiteren wichtigen Baustein in der Therapielandschaft der mittelschweren bis schweren aktiven CU dar.

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.

Ziel des vorliegenden Moduls 4B ist die Beurteilung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Anwendungsgebiet B).

Patientenpopulation

Das hier beschriebene Anwendungsgebiet B umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Hierbei sind gemäß G-BA-Beratungsgespräch zwei Patientenpopulationen zu unterscheiden (1):

- „Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt“ - **Teilpopulation a)**
- „Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein Tumornekrosefaktor-alpha-[TNF-a]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ - **Teilpopulation b)**

Intervention

Die Intervention besteht aus der Gabe von 5 oder 10 mg BID Tofacitinib entsprechend der Fachinformation (2).

Vergleichstherapie

Entsprechend der Festlegung des G-BA kommen als zVT folgende Therapien in Frage (1):

- für **Teilpopulation a)**: „Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt: ein TNF-a-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)“
- für **Teilpopulation b)**: „Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein Tumornekrosefaktor-alpha-[TNF-a]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen: ein TNF-a-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder der Integrin-Inhibitor Vedolizumab jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).“

Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens sollen Daten aus RCT unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse herangezogen werden.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (3). Dieser liegt vor, wenn gegenüber der zVT eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

*Mortalität**Morbidität*

- Endpunkte zur Beschreibung der Krankheitsaktivität
- Endpunkte zur Beschreibung der Symptomatik
- Endpunkte zur Beschreibung des Funktionsstatus
- Endpunkte zur Beschreibung des Gesundheitszustands

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Verträglichkeit:*

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Häufige unerwünschte Ereignisse (nach System organ class (SOC), Preferred term (PT) und Schweregrad)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Die nachfolgende Tabelle 4-2 fasst die Ein-/Ausschlusskriterien zusammen, die bei der Identifizierung von für die vorliegende Nutzenbewertung geeigneten Studien zum Einsatz gekommen sind. Die Auswahl wird folgendermaßen begründet:

Patientenpopulation:

Das untersuchte Anwendungsgebiet B umfasst die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Durch dieses Label wird die Patientenpopulation der zu identifizierenden Studien eindeutig definiert.

Hierbei sind gemäß G-BA-Beratungsgespräch zwei Patientenpopulationen zu unterscheiden (1):

- „Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt“ - **Teilpopulation a)**
- „Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein Tumornekrosefaktor-alpha-[TNF-a]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ - **Teilpopulation b)**

Intervention:

Die Intervention ist gemäß Zulassung Tofacitinib BID (5 mg und 10 mg).

Vergleichstherapie:

Hinsichtlich der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet B wurden durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 11. Januar 2018 (1) folgende Optionen festgelegt:

- **Teilpopulation a):** „Ein TNF-a-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)“
- **Teilpopulation b):** „TNF-a-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder der Integrin-Inhibitor Vedolizumab jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)“
- für indirekte Vergleiche: keine Einschränkungen

Endpunkte:

Um für die Berücksichtigung bei der vorliegenden Nutzenbewertung in Frage zu kommen, müssen die zu identifizierenden Studien in Übereinstimmung mit § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV (3) verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichten:

- Mortalität

- Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Studientyp:

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet (4). Soweit verfügbar werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung deshalb ausschließlich RCT zur Ermittlung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

Studiendauer:

Bezüglich der Studiendauer wurde gemäß G-BA-Beratungsgespräch vom 11. Januar 2018 (1) eine Studiendauer von mindestens 20 Wochen als in dieser Indikation adäquat zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V angesehen.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien¹	A
Patientenpopulation	Therapie erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, welche entweder auf eine konventionelle Therapie (Teilpopulation a) oder ein Biologikum (Teilpopulation b) unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	1	Kinder und jugendliche Patienten therapienaive Patienten abweichende Indikation	1
Intervention	Tofacitinib Monotherapie; 5 oder 10 mg BID	2	Abweichende Interventionen/Dosierungen	2
Vergleichstherapie	TNF- α -Inhibitoren oder Vedolizumab für indirekte Vergleiche: keine Einschränkungen	3	Abweichende Interventionen bzw. n. a.	3
Endpunkte	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse	4	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien	4
Studientyp	RCT	5	Keine RCT	5
Studiendauer	≥ 20 Wochen ²	6	Abweichende Studiendauern	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	7	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	7

1: Die Nicht-Erfüllung von mindestens einem Einschlusskriterium führt zum Ausschluss, z. B.: nicht E1 \rightarrow A1
2: Entsprechend der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch zu Tofacitinib vom 11. Januar 2018 (1) sowie der Nutzenbewertung zu Vedolizumab (5)
BID: Zweimal täglich (bis in die); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CU: Colitis ulcerosa; n. a.: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TNF: Tumornekrosefaktor

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.

Die Literaturrecherche wurde gemäß den Vorgaben in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) und EMBASE (Excerpta Medica Database) sowie Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede der Datenbanken eine eigene individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Die einzelnen Suchen wurden jeweils auf der Plattform OVID SP (<http://ovidsp.ovid.com/>) umgesetzt. Einschränkungen z. B. bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung oder der Sprache wurden nicht vorgenommen. Eine Einschränkung der Selektion auf die höchste verfügbare Evidenz erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE unter Verwendung des etablierten RCT-Filters nach Wong et al. 2006 (6).

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 zusammengefasst. Die vollständigen Suchstrategien sind samt Trefferzahlen in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), 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 Anhang 4-B 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.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit Tofacitinib für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens berücksichtigt wurden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Dazu wurde in den gängigen medizinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu (EU Clinical Trials Register, EU-CTR), PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (Suchportal der World Health Organization [WHO]) gesucht.

Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Auch eine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps fand nicht statt.

Die einzelnen Suchstrategien für jede Studienregisterabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die mittels der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Recherchen erhaltenen Treffer wurden zunächst anhand von Titel/Abstract bzw. Registereintrag von zwei Personen unabhängig voneinander auf Grundlage der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien evaluiert. Publikationen oder Registereinträge, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext auf die gleiche Weise anhand der prädefinierten Kriterien erneut bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden selektierenden Personen wurden diskutiert und im Konsens bzw. unter Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst.

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-E):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials soll anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-E beschrieben werden.

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-Statements³ 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 das vorliegende Anwendungsgebiet konnten keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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,

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.

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.

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib identifiziert werden konnten.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz

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

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da keine RCT für die Darstellung des Zusatznutzens eingeschlossen werden konnte.

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.

Nicht zutreffend.

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.

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.

Nicht zutreffend.

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 möglich⁷. 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 ist¹¹.

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 untersuchen¹².

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

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

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. Lüthmann, D. Boukhemair, 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.

- *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 hierfür keine geeignete RCT vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1).

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 4-3: 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
OCTAVE INDUCTION1 (NCT01465763)	Ja	Ja	Abgeschlossen	13 Wochen (8 Wochen Behandlung; 4 Wochen follow-up)	Tofacitinib (10 mg) Placebo
OCTAVE INDUCTION2 (NCT01458951)	Ja	Ja	Abgeschlossen	13 Wochen (8 Wochen Behandlung; 4 Wochen follow-up)	Tofacitinib (10 mg) Placebo
OCTAVE SUSTAIN (NCT01458574)	Ja	Ja	Abgeschlossen	57 Wochen (53 Wochen Behandlung, 4 Wochen follow-up)	Tofacitinib (10 mg) Tofacitinib (5 mg) Placebo
Phase-II-Studie (NCT00787202)	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen (8 Wochen Behandlung; 4 Wochen follow-up)	Tofacitinib (0,5 mg) Tofacitinib (3 mg) Tofacitinib (10 mg) Tofacitinib (15 mg) Placebo

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

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 05.06.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie (vgl. Tabelle 4-2)
OCTAVE INDUCTION1 (NCT01465763)	Induktionsstudie mit 8-wöchiger Behandlungsdauer (Ausschlussgrund A6)
OCTAVE INDUCTION2 (NCT01458951)	Induktionsstudie mit 8-wöchiger Behandlungsdauer (Ausschlussgrund A6)
OCTAVE SUSTAIN (NCT01458574)	Vergleich nur gegen Placebo (Ausschlussgrund A3)
Phase-II-Studie (NCT00787202)	Dosisfindungsstudie mit 8-wöchiger Behandlungsdauer (0,5 mg, 3 mg, 10 mg und 15 mg Tofacitinib und Placebo) (Ausschlussgrund A6)

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.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 06.06.2018 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials auf der OVID-Plattform durchgeführt.

Die Recherche nach Studien mit Tofacitinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ergab 212 potenzielle Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=65) wurden die verbleibenden 147 Publikationen anhand Titel/Abstract gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen

unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 141 als nicht relevant klassifiziert. Es wurden somit sechs Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Drei dieser Publikationen wurden ausgeschlossen, da die darin dargestellte Studie mit einer Gesamtlaufzeit von acht Wochen die in den Ein-/Ausschlusskriterien geforderte Mindestlaufzeit von 20 Wochen (siehe auch Tabelle 4-2) nicht erfüllte (Kriterium **A6**). Drei weitere Publikationen mussten ausgeschlossen werden, da keine geeignete Vergleichstherapie vorlag (Kriterium **A3**). Somit konnte keine Publikation als für die vorliegende Nutzenbewertung relevant identifiziert werden.

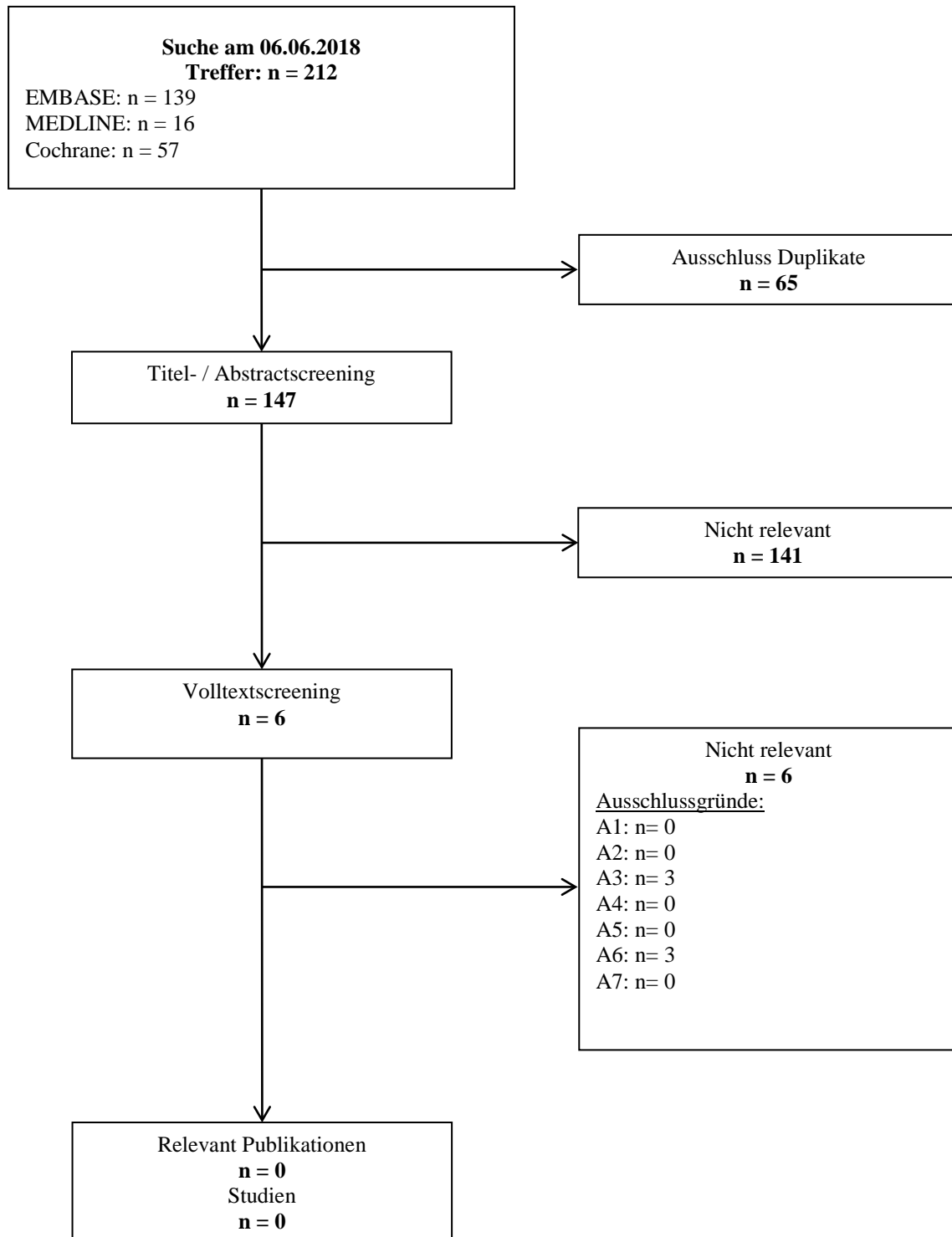


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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.

Es konnten keine für die Nutzenbewertung geeigneten Studien identifiziert werden.

Tabelle 4-5: 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)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Nicht zutreffend.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Angaben der Tabelle 4-5 bilden den Informationsstand vom 05.06.2018 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema

(Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Nicht zutreffend.

Es konnten keine für die Nutzenbewertung geeigneten Studien identifiziert werden.

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 4-7: 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
<Studie 1>						

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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*

Tabelle 4-15: 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
OCTAVE INDUCTION1 (NCT01465763)	Ja	Ja	Abgeschlossen	13 Wochen (8 Wochen Behandlung, 4 Wochen Follow-up)	Tofacitinib (10 mg) Placebo
OCTAVE INDUCTION2 (NCT01458951)	Ja	Ja	Abgeschlossen	13 Wochen (8 Wochen Behandlung, 4 Wochen Follow-up)	Tofacitinib (10 mg) Placebo
OCTAVE SUSTAIN (NCT01458574)	Ja	Ja	Abgeschlossen	57 Wochen (53 Wochen Behandlung, 4 Wochen Follow-up)	Tofacitinib (10 mg) Tofacitinib (5 mg) Placebo
Phase-II-Studie (NCT00787202)	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen (8 Wochen Behandlung, 4 Wochen Follow-up)	Tofacitinib (0,5 mg, Tofacitinib (3 mg) Tofacitinib (10 mg) Tofacitinib (15 mg) Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet mit Stand vom 05.06.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie (vgl. Tabelle 4-2)
OCTAVE INDUCTION1 (NCT01465763)	Induktionsstudie mit 8-wöchiger Behandlungsdauer (Ausschlussgrund A6)
OCTAVE INDUCTION2 (NCT01458951)	Induktionsstudie mit 8-wöchiger Behandlungsdauer (Ausschlussgrund A6)
OCTAVE SUSTAIN (NCT01458574)	Re-Randomisierung: Patienten, die in den beiden Induktionsstudien OCTAVE INDUCTION1 und OCTAVE INDUCTION2 auf unterschiedlichen Studienarmen mit unterschiedlichen Therapien (Tofacitinib 10 mg und Placebo) ein klinisches Ansprechen erhielten, wurden in die Studie OCTAVE SUSTAIN eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 auf die Therapiearme (Tofacitinib 5 mg, Tofacitinib 10 mg und Placebo) randomisiert. Dieses Vorgehen wird vom G-BA für einen indirekten Vergleich als kritisch angesehen, da die Studienpopulation innerhalb eines Studienarms nicht ausreichend ähnlich ist (1). Aufgrund dessen wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet (Ausschlussgrund A5)
Phase-II-Studie (NCT00787202)	Dosisfindungsstudie mit 8-wöchiger Behandlungsdauer (0,5 mg, 3 mg, 10 mg und 15 mg Tofacitinib und Placebo) (Ausschlussgrund A6)

4.3.2.1.2 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.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 06.06.2018 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials auf der OVID-Plattform durchgeführt.

Die Recherche nach Studien mit Tofacitinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, für indirekte Vergleiche ergab 212 potenzielle Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=65) wurden die verbleibenden 147 Publikationen anhand Titel/Abstract gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 141 als nicht relevant klassifiziert. Es wurden somit sechs Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Drei dieser Publikationen wurden ausgeschlossen, da die darin dargestellte Studie mit einer Gesamtlaufzeit von acht Wochen die in den Ein-/Ausschlusskriterien geforderte Mindestlaufzeit von 20 Wochen (siehe auch Tabelle 4-2) nicht erfüllte (Kriterium **A6**). Somit konnten drei Publikationen als für die vorliegende Nutzenbewertung relevant identifiziert werden, die sich auf die Studie OCTAVE SUSTAIN beziehen (7-9).

Auf die Suche nach RCT mit der zVT wurde dennoch verzichtet, da das Design der identifizierten RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib (OCTAVE SUSTAIN) aus den in Abschnitt 4.3.2.1.5 dargestellten Gründen einen indirekten Vergleich nicht möglich macht.

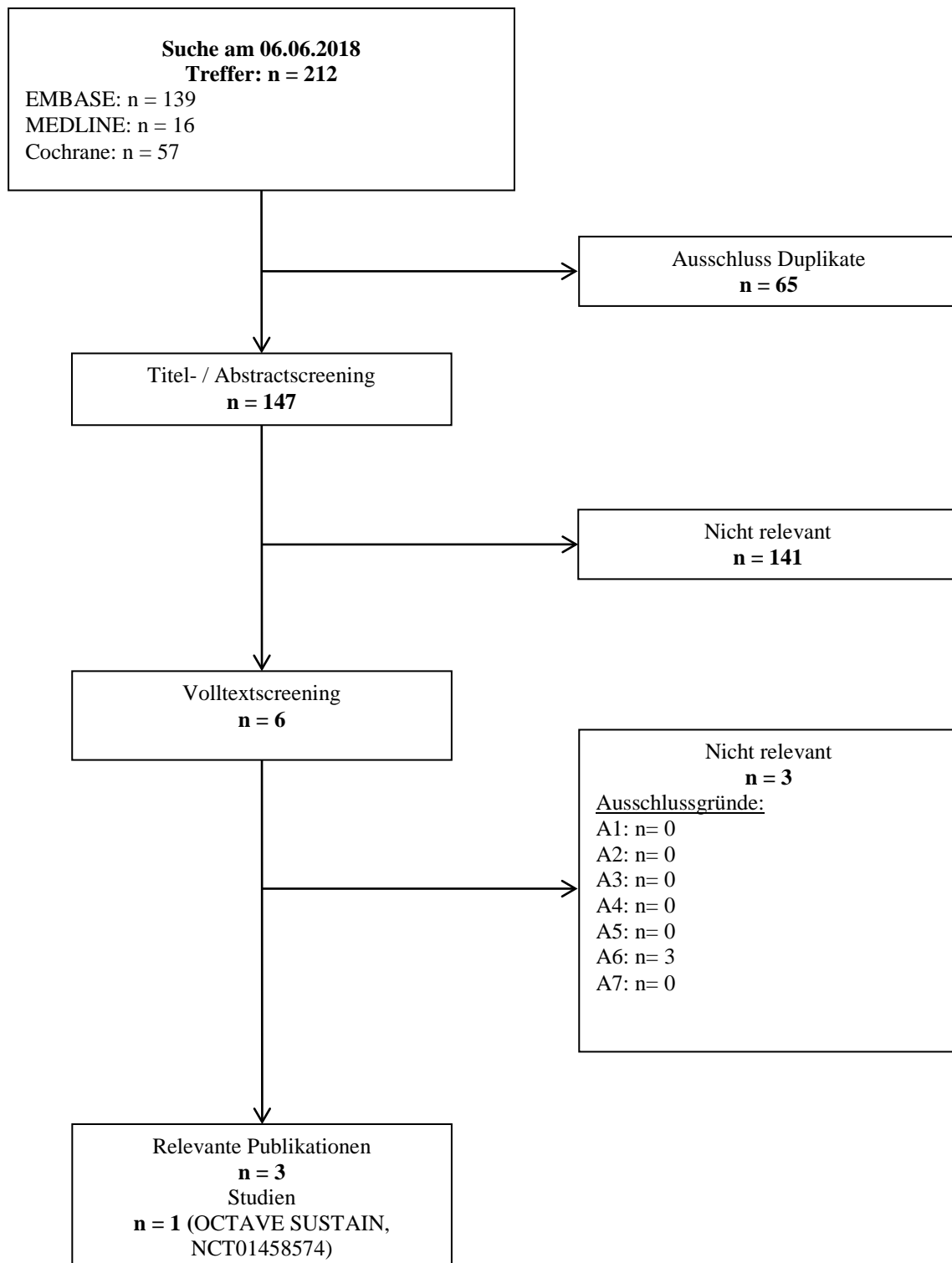


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.3 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 4-3) 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.

Es konnte in der Studienregistersuche eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden, die die prädefinierten Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung (Tabelle 4-2) erfüllte.

Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

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)
OCTAVE SUSTAIN	<ul style="list-style-type: none"> • Clinicaltrials.gov (10) • ICTRP (11) • EU-CTR (12) • PharmNetBund (13) 	Ja	Ja	Abgeschlossen

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 4-5 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 Angaben der Tabelle 4-5 bilden den Informationsstand vom 05.06.2018 ab.

Auf die Suche nach RCT mit der zVT wurde verzichtet, da das Design der identifizierten RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib (OCTAVE SUSTAIN) aus den in Abschnitt 4.3.2.1.5 dargestellten Gründen einen indirekten Vergleich nicht möglich macht.

4.3.2.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
OCTAVE SUSTAIN	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja (10-13)	Ja (9)
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.1.5 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.***

Obwohl gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 4.2.2) die Studie OCTAVE SUSTAIN für einen indirekten Vergleich identifiziert wurde, ist diese Studie dennoch aufgrund des Studiendesigns nicht für einen indirekten Vergleich geeignet. Die Begründung ist im nachfolgenden dargelegt.

Um einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen, müsste(n), entsprechend den Ausführungen des G-BA (14), für die zVT eine oder mehrere Studie(n) identifiziert werden, deren Behandlungsarme jeweils eine ausreichend ähnliche Population umfasst wie die Behandlungsarme der Studie des zu bewertenden Arzneimittels.

Im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vedolizumab (Indikation mittelschwere bis schwere aktive CU) wurde anhand der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Zulassungsstudie (Induktion und Remissionserhalt: GEMINI I [C13006]) ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für Vedolizumab gegenüber Adalimumab durchgeführt. In seiner Nutzenbewertung kommt der G-BA zu dem Schluss, dass dieser indirekte Vergleich für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet ist (15). Dies wurde wie folgt begründet:

Der Hauptgrund für diese Beurteilung war eine vorliegende Heterogenität der Studienpopulationen in den als Brückenkompator herangezogenen Placebo-Armen der Vedolizumab-Studie einerseits und der Adalimumab-Studie andererseits. Diese Heterogenität resultiert aus den unterschiedlichen Studiendesigns der beiden Studien. In der Vedolizumab-Studie fand nach Abschluss der Induktionsphase eine Re-Randomisierung der Patienten, die auf diese Induktion ein Ansprechen gezeigt hatten („Responder“), auf den Placebo- bzw. Interventionsarm statt. Beide Arme untersuchten in der Erhaltungsphase also nur Patienten, die zuvor Vedolizumab erhalten und darauf angesprochen hatten. In den Adalimumab-Studien hingegen fand nach der Induktionsphase keine weitere Randomisierung statt; alle Patienten verblieben in den ursprünglichen Behandlungsgruppen („Treat-through-design“). Der Placebo-Arm dieser Studien bestand somit jeweils aus Respondern und Non-Respondern, zudem aber ausschließlich aus Patienten, welche in der Induktionsphase ebenfalls Placebo erhalten hatten.

Das Design der Phase-III-Studien zu Tofacitinib in der Behandlung der CU entspricht dem Grundprinzip der Vedolizumab-Studien. Auch hier wurden ausschließlich Responder (des Tofacitinib-Arms und des Placebo-Arms) der beiden Induktionsstudien OCTAVE INDUCTION1 und 2 (16, 17) in die Studie OCTAVE SUSTAIN (11) zur Erhaltungstherapie aufgenommen und auf deren Studienarme (Tofacitinib 5 mg BID; Tofacitinib 10 mg BID; Placebo) re-randomisiert (vgl. Abbildung 4-4). Dies führt zu einer heterogenen Studienpopulation innerhalb des möglichen Brückenkompators (Placebo-Arm), bestehend aus Tofacitinib-Respondern und Placebo-Respondern. Somit wäre ein indirekter Vergleich

mit sogenannten „Treat-through“-Studien aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen nicht zulässig.

Ein indirekter Vergleich nur der Erhaltungsphase nach Re-Randomisierung der Tofacitinib-Responder erscheint jedoch für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet. Zum einen kann aufgrund des neuen Wirkprinzips von Tofacitinib nicht vorausgesetzt werden, dass Tofacitinib-Responder und Responder auf einen anderen der als zVT benannten Wirkstoffe grundsätzlich vergleichbar sind.

Zum anderen erscheint ein Wechsel auf einen der als zVT in Frage kommenden Wirkstoffe (TNF- α -Inhibitor oder Vedolizumab) als Erhaltungstherapie bei Patienten, die zuvor auf eine Induktion mit Tofacitinib angesprochen haben, aus medizinischer Sicht kaum sinnvoll. Zudem wäre ein wie auch immer gearteter (indirekter) Vergleich von Tofacitinib mit einer anderen Therapie auf Grundlage einer Population von Tofacitinib-Respondern immer zugunsten von Tofacitinib verzerrt. Diese Verzerrung wäre nur zu vermeiden, wenn man ausschließlich diejenigen Patienten aus der Studie OCTAVE SUSTAIN für den indirekten Vergleich heranzieht, die zuvor auf Placebo angesprochen hatten (Spontan-responder). Dies entspräche zum einen aber nicht mehr der Fragestellung der eigentlichen Nutzenbewertung; zum anderen würde dies bereits in der Studie OCTAVE SUSTAIN zu einer sehr geringen Anzahl an geeigneten Patienten in jedem Studienarm führen (Placebo [n=24], 5 mg Tofacitinib [n=22] und 10 mg Tofacitinib [n=24]). Damit wären die Resultate eines indirekten Vergleichs auch aus methodischer Sicht nicht haltbar und würden keine validen Schlussfolgerungen zulassen.

Die Re-Randomisierung der Patienten in der Studie OCTAVE SUSTAIN sieht auch der G-BA für einen indirekten Vergleich als kritisch an, da die Studienpopulation innerhalb eines Studienarms nicht ausreichend ähnlich ist (1). Aus diesem Grund wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

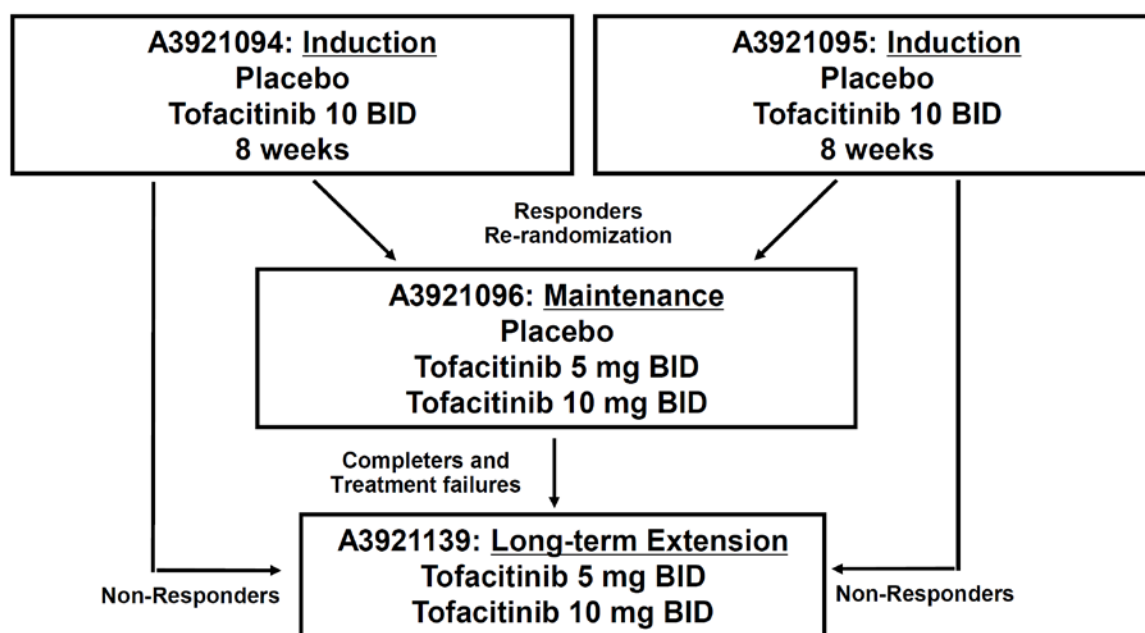


Abbildung 4-4: Phase-III-Studienprogramm zu Tofacitinib in der Behandlung der CU
 A3921094: OCTAVE INDUCTION1; A3921095: OCTAVE INDUCTION2; A3921096: OCTAVE SUSTAIN; A3921139: OCTAVE OPEN.

4.3.2.1.6 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 4-19: 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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.6.1 <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 4-20: 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.		

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-22: 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 zutreffend.

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 4-23: 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 zutreffend.

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 zutreffend.

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.

4.3.2.1.6.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

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*

Nicht zutreffend.

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-E. 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-E.

Tabelle 4-24: 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>

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-26: 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>

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

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 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

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 zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Beantwortung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Tofacitinib in der Indikation Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst zwei Teilpopulationen:

- Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt - **Teilpopulation a)**
- Patienten, die auf ein Biologikum, wie einen TNF- α -Inhibitor oder einen Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen - **Teilpopulation b)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib wurden für keine der beiden Teilpopulationen a) und b) relevante direkt vergleichende Studien identifiziert. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber einer der benannten zVT (für Teilpopulation a): ein TNF- α -Inhibitor [Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab]; für

Teilpopulation b): ein TNF- α -Inhibitor [Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab] oder der Integrin-Inhibitor Vedolizumab) war aufgrund des Studiendesigns der Phase-III-Studie OCTAVE SUSTAIN (siehe Abschnitt 4.3.2.1.5) nicht möglich. In der Studie OCTAVE SUSTAIN wurden ausschließlich Responder (des Tofacitinib-Arms und des Placebo-Arms) der beiden Induktionsstudien OCTAVE INDUCTION1 und 2 (11, 16, 17) zur Erhaltungstherapie aufgenommen und auf deren Studienarme (Tofacitinib 5 mg BID; Tofacitinib 10 mg BID; Placebo) re-randomisiert (vgl. Abbildung 4-4). Dies führte zu einer heterogenen Studienpopulation innerhalb des möglichen Brückenkomparators (Placebo-Arm), bestehend aus Tofacitinib-Respondern und Placebo-Respondern. Die Re-Randomisierung der Patienten in der Studie OCTAVE SUSTAIN sieht auch der G-BA für einen indirekten Vergleich als kritisch an, da die Studienpopulation innerhalb eines Studienarms nicht ausreichend ähnlich ist (1). Aus diesem Grund wird auf die Suche nach RCT mit der zVT und auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.5).

Aus diesem Grund wird für die Teilpopulationen a) und b) **kein Zusatznutzen beansprucht**.

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, welche auf eine entsprechende Behandlung unzureichend angesprochen haben oder die Behandlungsunverträglichkeiten aufweisen, besteht bislang ein hoher Bedarf an effektiven Behandlungsmöglichkeiten, um besonders langfristig sicherere und effektive Therapien der mittelschweren bis schweren Erkrankungsfälle zu erreichen. Derzeit bleibt mit allen bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen vor allem der langfristige Erhalt des Ansprechens aus. Solange dies der Fall ist, besteht daher auch ein hoher Bedarf an weiteren zielgerichteten Therapien mit alternativen Wirkprinzipien, die bei den aktuellen Limitationen der Biologika (Primär- und Sekundärversagen) zum Einsatz kommen können. Besonders die Bildung neutralisierender Antikörper bei den bisher verfügbaren Biologikatherapien und der damit verbundene Wirkverlust, erfordern Therapien mit so genannten small molecules. Nicht unerheblich ist die Tatsache, dass weitere medikamentöse Therapien eine bevorstehende Kolektomie, die als allerletzte Therapieoption in Frage kommt, so lang wie möglich hinauszuzögern.

Tofacitinib zeigt einen innerhalb der Therapie der CU neuartigen Wirkmechanismus, gekennzeichnet durch eine starke und selektive Inhibition der JAK-Familie (vgl. Modul 2). Tofacitinib kann somit auch bei Patienten zum Einsatz kommen, die auf keinen der bereits eingesetzten und aktuell verfügbaren Wirkstoffe mehr ansprechen. Tofacitinib hat im Zuge des klinischen Studienprogramms sowohl bei TNF- α -Inhibitor-naiven als auch bei TNF- α -Inhibitor-vorbehandelten Patienten gezeigt, dass es ein rasches steroidfreies Ansprechen bewirken und dieses in der Erhaltungstherapie auch langfristig aufrechterhalten kann (8, 9). Die Resultate zur Sicherheit und Lebensqualität deuten auf eine gute Verträglichkeit hin (7, 9, 18) und lassen, zusammen mit der unkomplizierten oralen Einnahmeform, eine hohe Akzeptanz bei den Patienten erwarten. Tofacitinib stellt somit, gerade vor dem Hintergrund des dargelegten Bedarfs, einen weiteren wichtigen Baustein in der Therapielandschaft der mittelschweren bis schweren aktiven CU dar.

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 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation a): „Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt“	Zusatznutzen nicht belegt.
Teilpopulation b): „Patienten, die auf ein Biologikum, wie ein Tumornekrosefaktor-alpha-[TNF-a] oder einen Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“	Zusatznutzen nicht 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 zutreffend.

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 zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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:

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.

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

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

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-268 vom 12.02.2018 - Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa. 2018.
2. Pfizer Ltd. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2018. 2018.
3. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV. 2010. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 31.01.2018]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vedolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014; IQWiG-Berichte – Nr. 247.

6. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
7. Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. *J Crohns Colitis.* 2018;12(2):145-56. Epub 2017/10/14.
8. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367(7):616-24. Epub 2012/08/17.
9. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(18):1723-36.
10. ClinicalTrials.gov. NCT01458574 - Titel: A Study Of Oral CP-690,550 As A Maintenance Therapy For Ulcerative Colitis (OCTAVE). 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01458574>. [Zugriff am: 05.06.2018]
11. ICTRP. NCT01458574 - Titel: A Study Of Oral CP-690,550 As A Maintenance Therapy For Ulcerative Colitis OCTAVE. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458574>. [Zugriff am: 14.06.2018]
12. EU-CTR. 2011-004580-79 - Titel: A MULTICENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF ORAL CP-690,550 AS A MAINTENANCE THERAPY IN SUBJECTS WITH ULCERATIVE COLITIS. 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004580-79/DE>. [Zugriff am: 18.06.2018]
13. PharmNet.Bund. 2011-004580-79 - Titel: A MULTICENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF ORAL CP-690,550 AS A MAINTENANCE THERAPY IN SUBJECTS WITH ULCERATIVE COLITIS. 2018. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>. [Zugriff am: 05.06.2018]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vedolizumab. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf. [Zugriff am: 08.01.2015]
15. 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 – Vedolizumab. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3074/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.01.2015]
16. ICTRP. NCT01465763 - Titel: A Study Evaluating The Efficacy And Safety Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Ulcerative Colitis OCTAVE. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01465763>. [Zugriff am: 18.06.2018]
17. ICTRP. NCT01458951 - Titel: A Study To Evaluate Both The Efficacy and Safety Profile of CP-690,550 In Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative

- Colitis OCTAVE. 2018. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458951>. [Zugriff am:
18.06.2018]
18. Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut*. 2017;66(6):1049-59. Epub 2017/02/18.

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

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.2 „Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche“ dokumentiert.

Tabelle 4-29: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.06.2018	
Zeitsegment	1991 bis Mai 2018 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ulcer* coliti*.mp. or exp Colitis, Ulcerative/	3.152
2	coliti* ulcer*.mp.	1.326
3	ulcer* coloproctitis*.mp.	0
4	ulcer* proctocolitis*.mp.	2
5	ulcer* procto-colitis*.mp.	0
6	idiopathic proctocolitis*.mp.	2
7	idiopathic procto-colitis*.mp.	0
8	colitis gravis*.mp.	1
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	3.163
10	tofacitinib*.mp.	394
11	tasocitinib*.mp.	15
12	xeljanz*.mp.	0
13	CP 690550*.mp.	0
14	CP-690,550*.mp.	84
15	CP-690550*.mp.	0
16	CP690550*.mp.	0
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	410
18	9 and 17	57

Tabelle 4-30: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib

Datenbankname	Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.06.2018	
Zeitsegment	1946 to Present (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (6)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colitis, Ulcerative/ or ulcer* coliti*.mp.	43.691
2	coliti* ulcer*.mp.	32.122
3	ulcer* coloproctitis*.mp.	2
4	ulcer* proctocolitis*.mp.	55
5	ulcer* procto-colitis*.mp.	1
6	exp Proctocolitis/ or idiopathic proctocolitis .mp.	637
7	idiopathic procto-colitis*.mp.	2
8	colitis gravis*.mp.	7
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	44.152
10	tofacitinib*.mp.	810
11	xeljanz*.mp.	17
12	tasocitinib*.mp.	13
13	CP 690550*.mp.	32
14	CP-690,550*.mp.	72
15	CP-690550*.mp.	32
16	CP690550*.mp.	5
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	836
18	9 and 17	77
19	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	803.368
20	18 and 19	16

Tabelle 4-31: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.06.2018	
Zeitsegment	1947 bis 05. Juni 2018 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (6)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ulcerative colitis/ or ulcer* coliti*.mp.	75.161
2	exp Colitis, Ulcerative/ or coliti* ulcer*.mp.	68.863
3	ulcer* coloproctitis*.mp.	4
4	exp proctocolitis/ or ulcer* proctocolitis*.mp.	1.171
5	ulcer* procto-colitis*.mp.	3
6	idiopathic proctocolitis*.mp.	47
7	idiopathic procto-colitis*.mp.	1
8	colitis gravis*.mp.	8
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	76.317
10	exp tofacitinib/ or tofacitinib*.mp.	2.616
11	tasocitinib*.mp.	103
12	xeljanz*.mp.	119
13	CP 690550*.mp.	394
14	CP-690,550*.mp.	212
15	CP-690550*.mp.	394
16	CP690550*.mp.	17
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	2.917
18	9 and 17	309
19	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.572.036
20	18 and 19	139

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib wurden die aus den in Tabelle 4-29 bis Tabelle 4-31 in Anhang 4-A1 dokumentierten Suchstrategien erzielten Treffer erneut herangezogen und mittels separater Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche evaluiert (siehe Tabelle 4-2). Eine Suche nach Studien mit der zVT wurde nicht durchgeführt, da keine geeigneten Studien für Tofacitinib identifiziert wurden, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden konnten.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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	https://clinicaltrials.gov/ct2/search
Datum der Suche	05.06.2018
Suchstrategie	colitis ulcerosa OR ulcerative colitis OR colitis, ulcerative OR idiopathic proctocolitis [Condition/Disease] AND tofacitinib OR xeljanz OR tasocitinib OR CP 690550 OR CP-690,550 OR CP690550 [Intervention/Treatment]
Treffer	7

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.06.2018
Suchstrategie	(colitis ulcerosa OR ulcerative colitis OR colitis, ulcerative OR idiopathic proctocolitis) AND (tofacitinib OR xeljanz OR tasocitinib OR “CP 690550” OR CP-690,550 OR CP690550)
Treffer	8

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	05.06.2018
Suchstrategie	colitis ulcerosa OR ulcerative colitis OR colitis, ulcerative OR idiopathic proctocolitis [Condition] AND tofacitinib OR xeljanz OR tasocitinib OR CP 690550 OR CP-690,550 OR CP690550 [Intervention] AND phases=ALL AND Recruitment Status=ALL [Advanced Search]
Treffer	13

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.06.2018
Suchstrategie	(((((ASUINN="tofacitinib"? OR ASUSUPPCODE="tofacitinib"? OR ASUODESCNAME="tofacitinib"?) OR (MEDPROD:MPCODE="xeljanz"? OR MEDPROD:MPNAME="xeljanz"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="xeljanz"?)) OR FT=xeljanz?) OR (ASUINN="tasocitinib"? OR ASUSUPPCODE="tasocitinib"? OR ASUODESCNAME="tasocitinib"?)) OR (ASUINN="CP 690550"? OR ASUSUPPCODE="CP 690550"? OR ASUODESCNAME="CP 690550"?)) OR (ASUINN="CP-690,550 "? OR ASUSUPPCODE="CP-690,550 "? OR ASUODESCNAME="CP-690,550 "?)) OR (ASUINN="CP690550 "? OR ASUSUPPCODE="CP690550 "? OR ASUODESCNAME="CP690550 "?)) AND (GIMEDCOND=ulcerative colitis? OR GIMEDCONDLAY=ulcerative colitis?)
Treffer	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib wurden die aus den in Anhang 4-B1 dokumentierten Suchstrategien erzielten Treffer erneut herangezogen und mittels separater Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche evaluiert (siehe Tabelle 4-2). Eine Suche nach Studien mit der zVT wurde nicht durchgeführt, da keine geeigneten Studien für Tofacitinib identifiziert wurden, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden konnten.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(1)	Panes, J.; Su, C.; Bushmakin, A. G.; Cappelleri, J. C. Healey, P.. 2016. Direct and indirect effects of tofacitinib on treatment satisfaction in patients with ulcerative colitis. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 10(11): 1310-1315	A6 Falsche Studiendauer
(2)	Panes, J.; Su, C.; Bushmakin, A. G.; Cappelleri, J. C.; Mamolo, C. Healey, P.. 2015. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: Analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. <i>BMC gastroenterology</i> , 15 (1) (no pagination)(9)	A6 Falsche Studiendauer
(3)	Panes, J.; Vermeire, S.; Lindsay, J. O.; Sands, B. E.; Su, C.; Friedman, G.; Zhang, H.; Yaras, A.; Bayliss, M.; Maher, S.; Cappelleri, J. C.; Bushmakin, A. G. Rubin, D. T.. 2017. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomized Controlled Induction and Maintenance Studies. <i>Journal of Crohn's & colitis</i> , 27: 27	A3 Falsche Vergleichstherapie
(4)	Sandborn, W. J.; Ghosh, S.; Panes, J.; Vranic, I.; Su, C.; Rousell, S. Niezychowski, W.. 2012. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. <i>New England Journal of Medicine</i> , 367(7): 616-624	A6 Falsche Studiendauer
(5)	Sandborn, W. J.; Su, C.; Sands, B. E.; D'Haens, G. R.; Vermeire, S.; Schreiber, S.; Danese, S.; Feagan, B. G.; Reinisch, W.; Niezychowski, W.; Friedman, G.; Lawendy, N.; Yu, D.; Woodworth, D.; Mukherjee, A.; Zhang, H.; Healey, P. Panes, J.. 2017. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>New England Journal of Medicine</i> , 376(18): 1723-1736	A3 Falsche Vergleichstherapie
(6)	Sands, B.; D'Haens, G.; Sandborn, W. J.; Hibi, T.; Su, C.; Niezychowski, W.; Ghosh, S.; Zhang, H.; Yu, D.; Woodworth, D.; Healey, P.; Marren, A. Panes, J.. 2016. Tofacitinib has induction efficacy in moderately to severely active ulcerative colitis, regardless of prior TNF inhibitor therapy. <i>American Journal of Gastroenterology</i> , 111: S261	A3 Falsche Vergleichstherapie

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib ergab keine relevanten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs. Deshalb wurde auf die Suche nach RCT mit der zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(1)	Panes, J.; Su, C.; Bushmakina, A. G.; Cappelleri, J. C.; Healey, P.. 2016. Direct and indirect effects of tofacitinib on treatment satisfaction in patients with ulcerative colitis. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 10(11): 1310-1315	A6 Falsche Studiendauer
(2)	Panes, J.; Su, C.; Bushmakina, A. G.; Cappelleri, J. C.; Mamolo, C.; Healey, P.. 2015. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: Analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. <i>BMC gastroenterology</i> , 15 (1) (no pagination)(9)	A6 Falsche Studiendauer
(3)	Sandborn, W. J.; Ghosh, S.; Panes, J.; Vranic, I.; Su, C.; Rousell, S.; Niezychowski, W.. 2012. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. <i>New England Journal of Medicine</i> , 367(7): 616-624	A6 Falsche Studiendauer

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00787202	A Study To Investigate The Safety And Efficacy Of CP-690,550 In Patients With Moderate And Severe Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787202	A6 Falsche Studiendauer
(2)	NCT01458574	A Study Of Oral CP-690,550 As A Maintenance Therapy For Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458574	A3 Falsche Vergleichstherapie
(3)	NCT01458951	A Study To Evaluate Both The Efficacy and Safety Profile of CP-690,550 In Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458951	A5 Falscher Studientyp
(4)	NCT01465763	A Study Evaluating The Efficacy And Safety Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465763	A5 Falscher Studientyp
(5)	NCT01470612	Long-Term Study Of CP-690,550 In Subjects With Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470612	A5 Falscher Studientyp
(6)	NCT03103412	TD-3504 SAD in Healthy Subjects and Subjects With Ulcerative Colitis (UC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103412	A2 Falsche Intervention
(7)	NCT03281304	A Study of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis in Stable Remission. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281304	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
EU-CTR			
(8)	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. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004564-40	A6 Falsche Studiendauer
(9)	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. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004578-27	A5 Falscher Studientyp
(10)	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. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004579-35	A5 Falscher Studientyp
(11)	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. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004580-79	A3 Falsche Vergleichstherapie
(12)	2011-004581-14	A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004581-14	A7 Falscher Studiendesign
(13)	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. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002691-27	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(14)	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. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002274-39	A1 Falsche Patientenpopulation
(15)	2017-003703-22	A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of IMU 838 for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe u.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003703-22	A2 Falsche Intervention
ICTRP			
(16)	CTRI/2012/12/003186	To evaluate The Efficacy And Safety Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/12/003186	A6 Falsche Studiendauer
(17)	CTRI/2013/01/003301	PHASE III Study: A study of Oral CP-690,550 AS A MAINTENANCE THERAPY IN SUBJECTS WITH ULCERATIVE COLITIS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/01/003301	A5 Falscher Studientyp
(18)	CTRI/2013/01/003328	PHASE III Study to evaluate safety and efficacy OF Oral CP-690,550 AS AN INDUCTION THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/01/003328	A6 Falsche Studiendauer
(19)	EUCTR2008-004564-40-IT	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 - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004564-40-IT	A6 Falsche Studiendauer

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(20)	EUCTR2016-002691-27-NL	An open label study to study changes in the structure of the mucosa of the bowel in subjects during treatment with tofacitinib for moderate to severe ulcerative colitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002691-27-NL	A5 Falscher Studientyp
(21)	NCT01458574	A Study Of Oral CP-690,550 As A Maintenance Therapy For Ulcerative Colitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458574	A3 Falsche Vergleichstherapie
(22)	NCT01458951	A Study To Evaluate Both The Efficacy and Safety Profile of CP-690,550 In Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458951	A5 Falscher Studientyp
(23)	NCT01465763	A Study Evaluating The Efficacy And Safety Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01465763	A5 Falscher Studientyp
(24)	NCT01470612	Long-Term Study Of CP-690,550 In Subjects With Ulcerative Colitis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01470612	A5 Falscher Studientyp
(25)	NCT03103412	TD-3504 SAD in Healthy Subjects and Subjects With Ulcerative Colitis (UC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03103412	A2 Falsche Intervention
(26)	NCT03281304	A Study of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis in Stable Remission. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03281304	A5 Falscher Studientyp
(27)	NTR6708	An open label exploratory analysis of blood, stool and the histological and immunological changes of the colonic mucosa during treatment with tofacitinib for moderate to severe ulcerative colitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6708	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(28)	RBR-3q8j43	A study to evaluate both the efficacy and safety profile of CP 690,550 in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3q8j43	A6 Falsche Studiendauer
PharmNet.Bund			
(29)	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. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(30)	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. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(31)	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. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie
(32)	2011-004581-14	A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(33)	2017-003703-22	A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of IMU 838 for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe ulcerative colitis CALDOSE-1. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib ergab keine relevanten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs. Deshalb wurde auf die Suche nach RCT mit der zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00787202	A Study To Investigate The Safety And Efficacy Of CP-690,550 In Patients With Moderate And Severe Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787202	A6 Falsche Studiendauer
(2)	NCT01458574	A Study Of Oral CP-690,550 As A Maintenance Therapy For Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458574	A5 Falscher Studientyp
(3)	NCT01458951	A Study To Evaluate Both The Efficacy and Safety Profile of CP-690,550 In Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458951	A5 Falscher Studientyp
(4)	NCT01465763	A Study Evaluating The Efficacy And Safety Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465763	A5 Falscher Studientyp
(5)	NCT01470612	Long-Term Study Of CP-690,550 In Subjects With Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470612	A5 Falscher Studientyp
(6)	NCT03103412	TD-3504 SAD in Healthy Subjects and Subjects With Ulcerative Colitis (UC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103412	A2 Falsche Intervention
(7)	NCT03281304	A Study of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis in Stable Remission. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281304	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
EU-CTR			
(8)	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. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004564-40	A6 Falsche Studiendauer
(9)	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. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004578-27	A5 Falscher Studientyp
(10)	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. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004579-35	A5 Falscher Studientyp
(11)	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. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004580-79	A5 Falscher Studientyp
(12)	2011-004581-14	A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004581-14	A5 Falscher Studientyp
(13)	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. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002691-27	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(14)	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. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002274-39	A1 Falsche Patientenpopulation
(15)	2017-003703-22	A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of IMU 838 for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe u.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003703-22	A2 Falsche Intervention
ICTRP			
(16)	CTRI/2012/12/003186	To evaluate The Efficacy And Safety Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/12/003186	A6 Falsche Studiendauer
(17)	CTRI/2013/01/003301	PHASE III Study: A study of Oral CP-690,550 AS A MAINTENANCE THERAPY IN SUBJECTS WITH ULCERATIVE COLITIS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/01/003301	A5 Falscher Studientyp
(18)	CTRI/2013/01/003328	PHASE III Study to evaluate safety and efficacy OF Oral CP-690,550 AS AN INDUCTION THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/01/003328	A6 Falsche Studiendauer
(19)	EUCTR2008-004564-40-IT	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 - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004564-40-IT	A6 Falsche Studiendauer

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(20)	EUCTR2016-002691-27-NL	An open label study to study changes in the structure of the mucosa of the bowel in subjects during treatment with tofacitinib for moderate to severe ulcerative colitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002691-27-NL	A5 Falscher Studientyp
(21)	NCT01458574	A Study Of Oral CP-690,550 As A Maintenance Therapy For Ulcerative Colitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458574	A5 Falscher Studientyp
(22)	NCT01458951	A Study To Evaluate Both The Efficacy and Safety Profile of CP-690,550 In Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458951	A5 Falscher Studientyp
(23)	NCT01465763	A Study Evaluating The Efficacy And Safety Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01465763	A5 Falscher Studientyp
(24)	NCT01470612	Long-Term Study Of CP-690,550 In Subjects With Ulcerative Colitis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01470612	A5 Falscher Studientyp
(25)	NCT03103412	TD-3504 SAD in Healthy Subjects and Subjects With Ulcerative Colitis (UC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03103412	A2 Falsche Intervention
(26)	NCT03281304	A Study of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis in Stable Remission. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03281304	A5 Falscher Studientyp
(27)	NTR6708	An open label exploratory analysis of blood, stool and the histological and immunological changes of the colonic mucosa during treatment with tofacitinib for moderate to severe ulcerative colitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6708	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(28)	RBR-3q8j43	A study to evaluate both the efficacy and safety profile of CP 690,550 in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3q8j43	A6 Falsche Studiendauer
PharmNet.Bund			
(29)	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. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(30)	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. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(31)	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. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(32)	2011-004581-14	A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(33)	2017-003703-22	A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of IMU 838 for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe ulcerative colitis CALDOSE-1. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 4-32 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 4-32 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	

8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
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?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
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 Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	

	wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie identifiziert wurde.

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 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Nicht zutreffend.

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

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:
